Respiratorische Alkalose und Milchsäurestoffwechsel

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hyperlactatämie bei protrahierter Hyperventilation

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hermann **MANNEBACH**

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Universität des Saarlandes - Lehrstuhl Innere Medizin III
Prof. Dr. med. L. BETTE

RESPIRATORISCHE ALKALOSE UND MILCHSÄURESTOFFWECHSEL

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hyperlactatämie bei protrahierter Hyperventilation

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Hermann MANNEBACH

geb. am 24.6.1944 in Quierschied/Saar

Dekan: Prof. Dr. med. G. DHOM

Referent: Prof. Dr. med. W. LEPPLA

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am lo.2.1971 abgelegt

1. EINLEITUNG

1.1. Die Beteiligung des Milchsäure-Stoffwechsels bei primären Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes wurde erstmals von McLEOD und HOOVER (36) sowie von ANREP und CANNON (2) erkannt. Sie fanden, daß sowohl eine respiratorische Alkalose als auch die durch Infusion von Natriumbicarbonat hervorgerufene metabolische Alkalose von einem Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration begleitet ist.

1.1.1. In neueren Untersuchungen ergab sich, daß eine respiratorische Alkalose nur einen <u>begrenzten</u> Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration auf Werte um 3.5 mM/l zur Folge hat. Diese begrenzte Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose war unter verschiedenen experimentellen Bedingungen wie freiwillige Hyperventilation (4,6,13), Hyperventilation in der Unterdruckkammer (16) oder maschinelle Hyperventilation narkotisierter Menschen (40,45) und Tiere (21,24,49) zu beobachten.

Der die respiratorische Alkalose begleitende Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration wurde entweder als Folge der Verminderung der CO_2-Spannung oder als Folge der Verminderung der Wasserstoffionen-Konzentration gedeutet (48).

1.1.2. Eine quantitative Untersuchung an nephrektomierten Hunden durch PITTS u. Mitarb. (21,44) ergab, daß die Infusion von Natriumbicarbonat einen Anstieg der extracellulären Lactatkonzentration zur Folge hatte, welcher 4 % der zugeführten Bicarbonatmenge entsprach.

Die bei nephrektomierten Hunden während respiratorischer Alkalose beobachtete Zunahme der arteriellen Lactatkonzentration entsprach sogar 34 % der gesamten, während der Hyperventilation eingetretenen Abnahme der Bicarbonatkonzentration.

Der Anstieg der extracellulären Lactatkonzentration bei Alkalose wurde als Komponente cellulärer Mechanismen zur Pufferung extracellulärer Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes angesehen und kann als 'kompensatorische Hyperlactatämie' bezeichnet werden (7,14).

1.2. Von HUCKABEE (25,26) wurde 1961 ein Krankheitsbild beschrieben, bei dem excessiv erhöhte arterielle Lactatkonzentrationen beobachtet werden, ohne daß eine der bekannten Ursachen von Hyperlactatämie nachweisbar ist. Dieses Krankheitsbild wurde als 'spontane' Milchsäure-Acidose bezeichnet.

Ausgehend vom Konzept der 'kompensatorischen Hyperlactatämie' bei respiratorischer Alkalose formulierten FIELD u. Mitarb. (17) die Hypothese, daß bestimmte Fälle von spontaner Milchsäure-Acidose das Resultat einer metabolischen 'Überkompensation' einer primär respiratorischen Alkalose sein könnten. Sie wiesen darauf hin, daß bei bestimmten Patienten mit Milchsäure-Acidose ein Säure-Basen-Status beobachtet wird, der das gleichzeitige Bestehen einer respiratorischen und einer metabolischen Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes anzeigt.

Für diese Hypothese schienen experimentelle Befunde von EICHENHOLZ u. Mitarb. (12) zu sprechen. Diese Autoren fanden bei fünf- bis siebenstündiger maschineller Hyperventilation narkotisierter Hunde einen progredienten Anstieg der Summe von Lactat- und Pyruvatkonzentration im arteriellen Blut bei einem gleichzeitigen Abfall des Blut-pH auf Werte unter 7.4 (Abb.1).

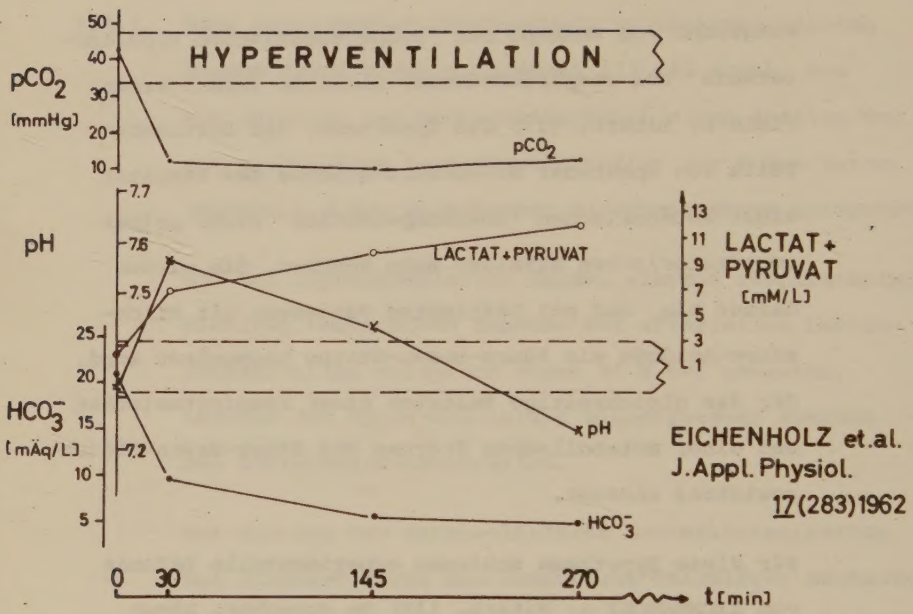

Abb. 1. Übergang von respiratorischer Alkalose in metabolische Acidose bei maschinell hyperventilierten, narkotisierten Hunden. Graphische Darstellung tabellierter Versuchsergebnisse von EICHENHOLZ u. Mitarb. (12)

Aus weiteren Versuchen folgerten die Autoren, daß allein die Hypocapnie für den Anstieg der Blut-Lactatkonzentration bestimmend sei.

Die Befunde von EICHENHOLZ u. Mitarb. stehen im Gegensatz zu den oben erwähnten Ergebnissen anderer Autoren, die während protrahierter Hyperventilation lediglich einen begrenzten Anstieg der Lactatkonzentration im arteriellen Blut ohne Übergang zur metabolischen Acidose gefunden hatten (Zusammenfassung bei (13)).

1.3. Da nur verschwindend geringe Mengen von Lactat renal ausgeschieden werden (43), repräsentiert eine steigende Blut-Lactatkonzentration ein Ungleichgewicht zwischen Lactat-Produktion und gleichzeitiger Lactat-Utilisation im Organismus. Es ist bisher nicht bekannt, wie beide Prozesse durch die prothrahierte Alkalose beeinflußt werden.

1.4. In v i t r o führt eine Erhöhung des pH im Inkubationsmedium zu einer deutlichen Zunahme der Lactatbildung als Folge einer gesteigerten aeroben Glycolyse (2o,38). Dieser Befund wurde als Erklärung für die in v i v o beobachtete Zunahme der Lactatkonzentration bei Alkalose herangezogen (2o,5o).

1.5. MINAKAMI und YOSHIKAWA (38) konnten bei gewaschenen Erythrozyten, die bei pH 8.o inkubiert wurden, durch

Zugabe von 3o mMol anorganischen Phosphates zum Inkubationsmedium eine Steigerung der Lactat-Bildung um das Eineinhalbfache gegenüber der Inkubation im phosphatfreien Medium erreichen. Da sowohl respiratorische als auch metabolische Alkalose eine Abnahme des anorganischen Serum-Phosphates zur Folge haben (3), könnte aus den Befunden von MINAKAMI und YOSHIKAWA ein Hinweis auf die Ursache des nur begrenzten Anstiegs der Lactatkonzentration bei Alkalose gewonnen werden.

1.6. In Weiterführung der Arbeiten von LEPPLA u. Mitarb. zur Biochemie und Klinik der spontanen Milchsäure-Acidose (3o,31) sollten in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen untersucht werden:

1.6. 1. Kommt es unter langdauernder maschineller Hyperventilation durch den damit verbundenen Anstieg der Lactatkonzentration im Blut zu einer metabolischen Acidose ?

1.6. 2. Welche der beiden durch die maschinelle Hyperventilation gesetzten Veränderungen - Erniedrigung der Wasserstoffionen-Konzentration oder Erniedrigung der CO_2-Spannung - ist für den Anstieg der

Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose verantwortlich ?

1.6. 3. Hat die i.v. Infusion von anorganischem Phosphat einen Einfluß auf das Ausmaß der Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose ?

1.6. 4. Wirken die Veränderungen von pH oder pCO_2 bei Alkalose unmittelbar oder mittelbar - etwa über die Gewebs-O_2-Spannung - auf den Lactatstoffwechsel ?

1.6. 5. Beruht der Anstieg der Lactatkonzentration bei Alkalose auf vermehrter Produktion und/oder verminderter Utilisation von Lactat im Organismus ?

1.6. 6. Ist die Auffassung von der "kompensatorischen Hyperlactatämie" bei Alkalose zutreffend ?

2. METHODIK

2.1. Allgemeiner Versuchsaufbau

Die einzelnen Versuchsserien wurden mit Bastard-Hunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Körpergewichte der Tiere lagen zwischen 18 und 32 kg.

Die Tiere wurden mit einer einmaligen intraperitonealen Injektion von 3o mg/kg NEMBUTAL^{R} und einer i.v. Injektion von 15o bis 25o mg/kg PENTOTHAL^{R} narkotisiert. Zur Aufrechterhaltung einer genügenden Narkosetiefe wurden im Verlauf eines Experimentes nach Bedarf weitere Dosen von PENTOTHAL^{R} (ca. 5o bis 1oo mg/3o min) gegeben. Nach Einleitung der Narkose wurden die Tiere intubiert.

Anschließend wurde die Kanülierung der Blutgefäße durchgeführt. Bei allen Tieren wurden Plastikkatheter in die A. und V. femoralis eingelegt und ca. 2o cm weit herzwärts geschoben. Zusätzliche Gefäßkatheter sind bei den einzelnen Versuchsserien angegeben.

Zur Gewinnung von Urin-Portionen wurde in die Harnblase ein Verweilkatheter eingelegt. Ein Thermistor-

Element wurde zur Messung der Körpertemperatur rectal eingeführt; die Körpertemperatur wurde während der Versuche mittels physikalischer Maßnahmen zwischen 34^{o} und 38^{o} Celsius gehalten.

Der Druck in der A. femoralis, das bitemporale EEG und die Extremitätenableitungen des EKG wurden fortlaufend oscilloscopisch verfolgt und in Abständen von 3o Minuten registriert.

Zur Beatmung der Tiere diente ein ENGSTRÖM-Respirator, dessen Einstellung je nach den gewünschten Versuchsbedingungen variiert wurde; ebenso wurde das Atemgemisch in den einzelnen Versuchsserien wie unten beschrieben verändert.

Nach einer Vorperiode (3o Minuten) zur Bestimmung von Kontrollwerten begann die eigentliche Versuchsperiode, deren jeweilige Dauer bei den einzelnen Serien angegeben ist.

Aus den Gefäßkathetern wurden im Abstand von 3o Minuten Blutproben in Einmal-Spritzen entnommen. Vor der Entnahme der Probe wurden aus jedem Katheter

5 bis lo ml Blut aspiriert und nach Entnahme der Probe reinjiziert. Das entnommene Probenvolumen (ca. 3oo ml pro Experiment) wurde durch Ringer-Lösung ersetzt. Die Zeit von der Entnahme der Probe bis zum Beginn der Aufbereitung für die Lactat- und Pyruvatbestimmung (Perchlorsäurefällung) betrug maximal eine Minute. Ein Einfluß der Zeit auf die Meßergebnisse wurde in gesonderten Versuchen als minimal ausgeschlossen.

2.2. Meßmethoden

In den Blutproben wurde das Aktual-pH, die Bicarbonatkonzentration und die CO_2-Spannung mit der Astrup-Technik bestimmt. Die CO_2-Spannung wurde zusätzlich mit einem Blutgas-Analyzer (Fa. Beckman) bestimmt, der auch zur Messung der O_2-Spannung diente. Die Bestimmung der O_2-Sättigung erfolgte mit dem AO-Küvetten-Oxymeter der Fa. Hellige. Für diese Messungen wurde Blut in gesonderten Spritzen entnommen, deren Totraum mit einer Heparin-Lösung gefüllt war.

Die Bestimmung der Konzentrationen von Natrium, Kalium, Chlorid und anorganischem Phosphat im Serum erfolgte ebenso wie die Bestimmung der Blut-Glucose mit herkömmlichen AutoAnalyzer-Methoden.

Die Lactat- und Pyruvatkonzentration des Blutes wurden enzymatisch mit den uv-Testpackungen der Fa. Boehringer bestimmt (Photometer Eppendorf).

Die Hämoglobinkonzentration wurde photometrisch mit der Cyanhämiglobinmethode ermittelt; der Hämatokrit wurde nach der Methode von WESTERGREEN in der Modifikation nach WINTROBE bestimmt.

2.3. Die einzelnen Versuchsserien

2.3.1. Serie 1: Hyperventilation

Nach einer Kontrollperiode von 30 Minuten Spontanatmung wurden acht Hunde für sechs Stunden maschinell hyperventiliert. Die Atemfrequenz betrug 3o/min; der Respirator war auf ein maximales Atemminutenvolumen (AMV) von 32 l/min eingestellt. Die vom Respirator erzeugten Drucke betrugen exspiratorisch -8 cm H_2O und inspiratorisch +32 cm H_2O; der endotracheale Druck überstieg dabei nicht den Wert von 2o cm H_2O. Die Beatmung erfolgte mit Raumluft. An die Hyperventilationsperiode schloß sich eine Nachperiode von zwei Stunden Dauer an, während der die Tiere spontan atmeten.

2.3.2. Serie 2: Hyperventilation und HCl-Infusion

Vier Hunde wurden wie bei Serie 1 beschrieben maschinell hyperventiliert. Die Hyperventilation wurde solange fortgesetzt bis die ständige Kontrolle des Säure-Basen-Status einen gleichbleibenden Grad von respiratorischer Alkalose ergab. War dies erreicht, wurde mit der simultanen Infusion einer o.3 n HCl-Lösung begonnen. Die Geschwindigkeit der Infusionspumpe wurde so reguliert, daß das Blut-pH trotz fortgesetzter konstanter Hyperventilation in den Normalbereich zurückkehrte und dort gehalten wurde. Vier Stunden nach Infusionsbeginn wurde die Hyperventilation beendet. Das pro Versuch infundierte Volumen an HCl-Lösung entsprach einer mittleren Dosis von insgesamt 4 mÄq H^+/kg.

An die Hyperventilationsperiode schloß sich eine Nachperiode von zwei Stunden Dauer an, während der die Tiere spontan atmeten.

2.3.3. Serie 3: Hyperventilation und Organvenen-Katheter

Fünf Hunde wurden wie bei Serie 1 beschrieben für die Dauer von vier Stunden hyperventiliert. Bei diesen Tieren wurden nach i.v. Gabe von 25o E Heparin/kg (LIQUEMIN^R-Roche) vor Versuchsbeginn

zusätzlich zu den Kathetern in A. und V. femoralis unter Bildwandlerkontrolle weitere Katheter in die Vv. hepatica, renalis, jugularis und in die A. pulmonalis eingelegt. Der Jugularvenen-Katheter wurde bis zur Schädelbasis vorgeschoben; der Femoralvenen-Katheter wurde in dieser Serie nach distal geschoben. In der Nachperiode wurden diese Tiere mit einem geschätzten "normalen" Atemminutenvolumen (siehe Serie 5) maschinell beatmet.

2.3.4. Serie 4: Hyperventilation und Phosphatpuffer-Infusion

Zwei Tiere wurden nach der 3o-minütigen Vorperiode, wie bei Serie 1 beschrieben,maschinell hyperventiliert. Nach Erreichen eines gleichbleibenden Grades von respiratorischer Alkalose (ca. 2 Std.) wurde mit der simultanen Infusion eines 0.1 bzw. 0.2 molaren Phosphatpuffers (pH 7.8) begonnen. Nach vier weiteren Stunden wurden die Hyperventilation und die Phosphatpuffer-Infusion beendet; insgesamt wurden 3.3 bzw. 4.o mMol Phosphat pro kg infundiert. In der Nachperiode wurde ein Tier mit einem geschätzten "normalen" Atemminutenvolumen (siehe Serie 5) maschinell beatmet; das zweite Tier starb kurz nach Absetzen der Infusion.

Serie 5: Bicarbonat-Infusion

Vier Hunde wurden nach der Präparation für die gesamte Versuchsdauer mit einem geschätzten "normalen" Atemminutenvolumen (AMV) beatmet. Die Schätzung erfolgte nach

$$AMV\ [l/min] = 0.3\ \text{Körpergewicht}\ [kg]$$

Zwei Hunde wurden mit Raumluft, ein Tier wurde mit 100 % O_2 und ein Tier mit einem Raumluft-O_2-Gemisch entsprechend einem O_2-Gehalt von 50 % beatmet. Im Anschluß an die Kontrollperiode wurde mit der Infusion einer 5.2%igen Natriumbicarbonat-Lösung begonnen. Die Geschwindigkeit der Infusionspumpe wurde unter ständiger pH-Kontrolle so reguliert, daß eine metabolische Alkalose erzeugt wurde, die der bei der Hyperventilation erreichten respiratorischen Alkalose vergleichbar war (pH über 7.6). Die Infusionsdauer betrug 4 bis 5 Stunden; insgesamt wurden Dosen zwischen 15 und 32 mÄq Bicarbonat pro kg infundiert.

2.3.6. Serie 6: Abgestufte arterielle Hypoxämie

Zur Reproduktion von Ergebnissen, die von HUCKABEE und von LOWENSTEIN und JAROFF mitgeteilt wurden, wurde bei zwei Tieren eine maschinelle Beatmung mit einem geschätzten "normalen" Atemminutenvolumen durchgeführt, wobei während des Versuchs unter ständiger Kontrolle des arteriellen pO_2 dem Atemgemisch steigende Anteile von Stickstoff zugegeben wurden. Nachdem auf diese Weise ein arterielles pO_2 von 32 torr erreicht worden war, wurde das entsprechende Atemgemisch für eine bzw. zwei Stunden beibehalten. Anschließend wurde der Sauerstoffanteil im Atemgemisch - durch Erhöhung des N_2-Anteils - weiter reduziert und die Tiere bis zu ihrem Tod beobachtet.

Bei diesen Tieren wurden wie bei Serie 3 beschrieben zusätzliche Katheter in die V. hepatica und die A. pulmonalis eingelegt.

2.4. Für folgende, der gewählten Versuchsanordnung eigentümliche Bedingungen kann ein nicht oder nur teilweise kontrollierter Einfluß auf die Versuchsergebnisse nicht ausgeschlossen werden:

1. Ernährungszustand der Tiere

Während des Aufenthaltes im Stall wurden die Tiere einmal täglich mit Fertigfutter LATZ gefüttert. Die Tagesration (33o g/kg) konnte von den Tieren beliebig verbraucht werden. Bei Versuchsbeginn waren die Tiere ca. 2o Stunden, mindestens aber 12 Stunden, nüchtern. Da die Tiere unterschiedlich lange im Stall standen, war eine sichere Aussage über den Ernährungszustand nicht möglich.

2. Einfluß der Narkose

a) Unter der gewählten Narkoseart war eine Abnahme des Blutdrucks und des Herzminutenvolumens zu erwarten. Die Auswertung der registrierten Blutdruckkurven ergab einen initialen Abfall der systolischen und diastolischen arteriellen Drucke um maximal 2o torr; im Verlauf eines Experimentes stieg der Blutdruck wieder an. Das Herzzeitvolumen und der periphere Gefäßwiderstand wurden nicht bestimmt.

b) Die Narkosetiefe wurde so gesteuert, daß ohne Relaxierung eine kontrollierte Beatmung möglich war; dabei blieb der Lidreflex immer erhalten. Wegen der fehlenden Relaxierung ließen sich geringe Muskelbewegungen beim Flacher-

werden der Narkose nicht vermeiden.

c) Narkose und Hyperventilation verursachten in der Regel ein Absinken der Körpertemperatur der Tiere. Die Aufrechterhaltung einer normalen Körpertemperatur mit physikalischen Maßnahmen (Rotlicht, Mulldecken) war nicht immer zu erreichen. Die jeweilige Rectaltemperatur wurde bei der Korrektur der Meßwerte berücksichtigt.

3. Blutverlust und Blutersatz

Das im Verlauf eines Experimentes durch Präparation und Probenentnahme verlorene Blutvolumen wurde durch Ringer-Lösung ersetzt. Dies führte in der Regel zu einer Abnahme des Hämatokrit auf Werte zwischen 30 und 35 %. Die Veränderungen des Hämatokrit wurden bei der Korrektur der Meßwerte berücksichtigt.

TABELLE 1

MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN AUS MESSUNGEN AN ACHT HUNDEN VOR, WÄHREND UND NACH SECHSSTÜNDIGER MASCHINELLER HYPERVENTILATION

Zeit	pCO_2		pH		HCO_3^-		Lactat		Pyruvat		Na^+		K^+		Cl^-		p_aO_2		p_vO_2		S_aO_2		S_vO_2	
	torr				mÄq/L				mÄq/L								torr				%			
min	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Kontrollperiode																								
0	41	7	7.37	.06	23	3	1.2	0.5	.03	.01														
30	41	6	7.37	.05	22	2	1.0	0.6	.03	.01	153	4	4.5	.2	118	3	77	4	45	7	95	1	83	4
Hyperventilationsperiode																								
90	13	5	7.66	.07	13	3	3.3	1,9	.07	.03	151	4	3.9	.3	119	3	77	21	32	3	94	7	77	6
150	11	7	7.66	.07	14	3	3.5	1.8	.09	.04	149	1	3.6	.2	118	2	75	21	30	3	97	2	80	10
210	11	6	7.68	.06	14	4	3.5	1.5	.08	.04	148	1	3.4	.4	118	3	75	15	33	2	97	2	84	4
270	12	4	7.67	.09	15	3	3.5	1.9	.11	.07	148	1	3.3	.4	118	3	74	17	30	3	97	1	77	12
330	11	5	7.63	.08	13	3	3.1	1.5	.08	.05	148	2	3.1	.4	119	2	74	14	30	4	97	1	79	7
390	12	6	7.65	.07	13	4	3.1	1.4	.06	.05	148	3	3.2	.4	12o	3	77	12	32	3	97	1	82	6
Nachperiode																								
420	35	12	7.34	.11	17	4	1.8	0.7																
450	36	1o	7.34	.11	18	3	1.3	0.7	.04	.03	147	5	3.8	.6	117	5	75	5	38	2	92	3	67	4
480	38	8	7.33	.06	19	3	1.3	0.5																
510	37	7	7.33	.06	19	2	1.1	0.3	.02	.01	144	4	4.0	.7	116	7	76	9	40	5	93	2	69	8

3. ERGEBNISSE

3.1. Einfluß von langdauernder maschineller Hyperventilation auf den Säure-Basen-Status sowie die Lactat-, Pyruvat- und Elektrolytkonzentrationen im arteriellen Blut (Versuchsserie 1).

In dieser Serie sollte untersucht werden, ob langdauernde maschinelle Hyperventilation durch den damit verbundenen Anstieg der Lactatkonzentration des Blutes zu einer metabolischen Acidose führt.

Die Ergebnisse dieser Serie sind in Tabelle 1 und Abbildung 2 wiedergegeben. Dargestellt sind Mittelwerte und - in der Tabelle - Standardabweichungen der Messungen an acht Hunden, die für die Dauer von sechs Stunden maschinell mit Raumluft hyperventiliert wurden.

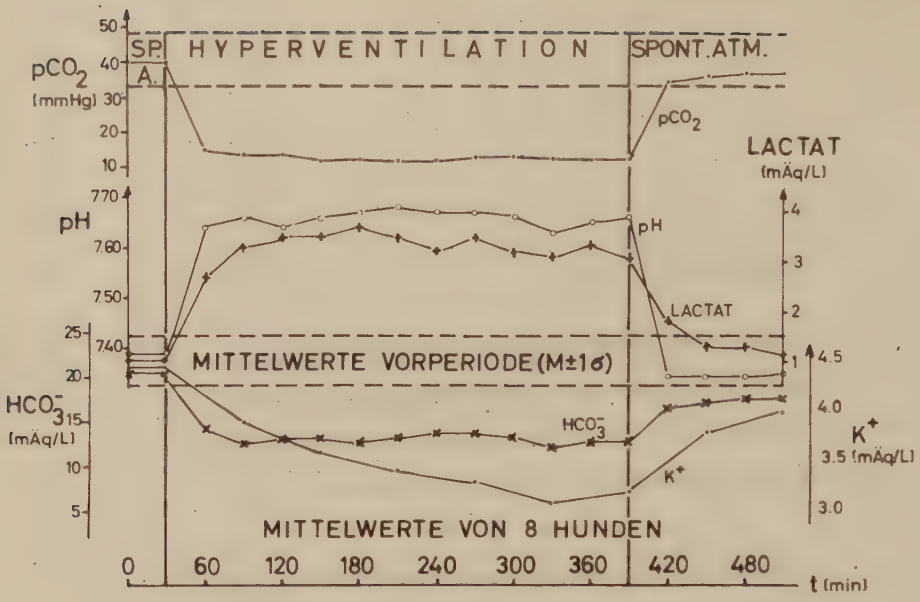

Abb. 2. Sechsstündige Hyperventilation narkotisierter Hunde, Erläuterungen siehe Text

Die vor Beginn der Hyperventilation gemessenen Kontrollwerte lagen für alle Parameter im Normbereich.

Bereits 30 Minuten nach Beginn der Hyperventilation fiel die CO_2-Spannung auf Werte um 11 torr ab, das Aktual-pH stieg auf Werte über 7.6; die zugehörigen Werte des Aktual-Bicarbonat lagen zwischen 13 und 15 mÄq/l. Dieses Ausmaß von respiratorischer Alkalose

blieb für die gesamte Dauer der Hyperventilationsperiode bestehen.

Sechszig Minuten nach Beginn der Hyperventilation war die mittlere arterielle Lactatkonzentration auf Werte über 3.0 mM/L gestiegen; sie überstieg in der Folge nicht den Wert von 3.5 mM/L. Der höchste bei einem Tier gemessene Einzelwert während der Hyperventilation betrug 6.9 mM/L, das zugehörige Aktual-pH betrug 7.68. Die Zunahme der mittleren arteriellen Lactatkonzentration während der Hyperventilation entsprach ca. 30 % der gleichzeitigen Bicarbonat-Abnahme.

Die Veränderungen der mittleren arteriellen Pyruvatkonzentration folgten denen der Lactatkonzentration. Die mittleren Lactat-Pyruvat-Quotienten zeigten wegen der großen Variation der Einzelwerte des Quotienten von Tier zu Tier keine statistisch gesicherten Differenzen zwischen den einzelnen Versuchsperioden.

Die Veränderungen der Serum-Chlorid-Konzentration waren ebenfalls zufallsbedingt. Die Serum-Kalium-Konzentration und die Serum-Natrium-Konzentration zeigten dagegen einen kontinuierlichen Abfall von 4.5 mÄq/l bzw. 153 mÄq/l vor der Hyperventilation bis zu einem Minimum von 3.1 bzw. 148 mÄq/l in der sechsten Stunde der Hyperventilation.

Die Veränderungen der Werte für Saierstoffdruck und Sauerstoffsättigung im arteriellen und gemischtvenösen Blut waren bis auf die Abnahme des venösen pO_2 von 45 torr auf Werte um 3o torr zufallsbedingt. Auffällig ist die erhebliche Zunahme der Standardabweichungen für das arterielle pO_2 während der Hyperventilation, die eine uneinheitliche Reaktion der Tiere auf die maschinelle Hyperventilation anzeigt.

In der Nachperiode zeigten alle Parameter mit Ausnahme der Serum-Natrium-Konzentration und der O_2-Sättigung eine den Veränderungen während der Hyperventilation entgegengesetzte Tendenz. Die Serum-

Natrium-Konzentration fiel während der Nachperiode um weitere 4 mÄq/l; die arterielle O_2-Sättigung nahm in der Nachperiode um 5 %, die venöse um 15 % ab.

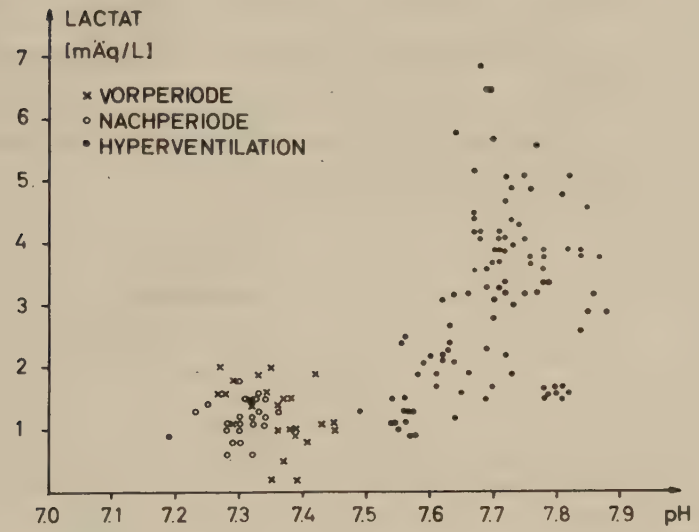

Abb. 3. Beziehung zwischen Lactatkonzentration und pH im arteriellen Blut. Einzelwerte von acht Hunden

Wie die Abbildungen 3 und 4 zeigen, bestehen zwischen der arteriellen Lactatkonzentration und dem Aktual-pH ebenso enge Beziehungen wie zwischen arterieller

Lactatkonzentration und pCO_2. Eine Berechnung der linearen Regression wurde zwar durchgeführt, ergab aber wegen fehlender statistischer Voraussetzungen (fehlende Normalverteilung, Abhängigkeit der Werte vom Vorwert und der Zeit) keine konsistenten Resultate. Für die Anwendung eines nichtparametrischen Prüfverfahrens war die Anzahl der Meßwertbindungen (ties) zu groß.

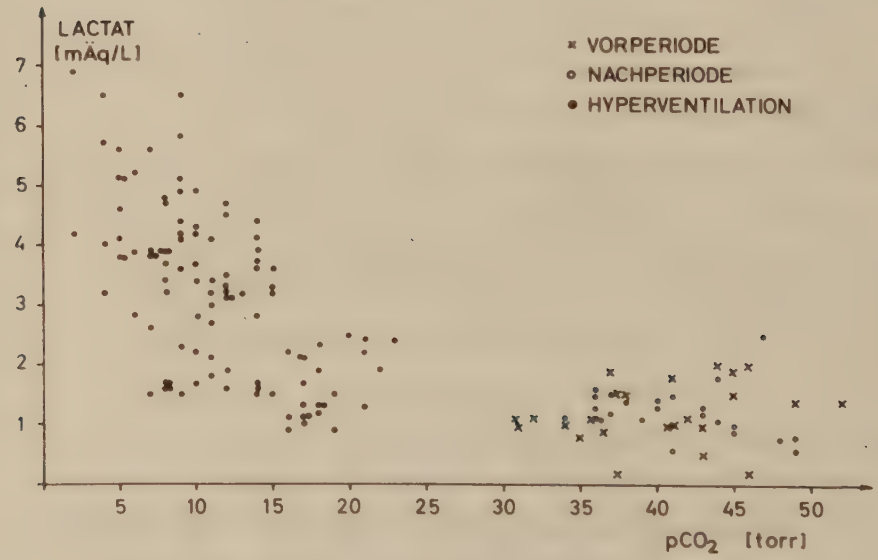

Abb. 4. Beziehung zwischen arterieller Lactatkonzentration und pCO_2. Einzelwerte von acht Hunden.

TABELLE 2

EINFLUSS EINER SIMULTANEN HCl-INFUSION AUF DIE HYPERVENTILATIONSBEDINGTEN VERÄNDERUNGEN IM ARTERIELLEN BLUT (MITTELWERTE AUS MESSUNGEN AN 4 HUNDEN)

Zeit	pCO_2	pH	HCO_3^-	Lactat	Pyruvat	Na^+	K^+	Cl^-	P_i	p_aO_2	p_vO_2	S_aO_2	S_vO_2
min	torr		mMol/Liter							torr		%	
Kontrollperiode													
0	35	7.35	2o	1.5	.o7	151	4.9	117	1.6	68	48	92	80
30	35	7.38	2o	1.2	.o7	151	4.8	119	1.5	69	39	94	76
Hyperventilation													
90	11	7.66	13	3.3	.14	147	4.3	119	1.5	78	34	95	81
Hyperventilation und gleichzeitige HCl-Infusion+													
60	12	7.56	1o	2.5	.13	147	3.5	127	o.6	81	31	96	66
120	12	7.49	1o	1.8	.o8	146	3.6	131	o.6	83	31	97	63
180	12	7.45	8	1.6	.o6	144	4.1	131	1.o	9o	31	97	62
255	12	7.45	9	1.3	.o4	145	4.8	131	1.2	92	33	97	62
Nachperiode													
315	27	7.25	12	o.9	.o3	143	5.3	130	1.4	79	33	92	49
375	26	7.33	14	1.o	.o3	142	4.9	128	1.8	79	35	93	61

+ neue Zeitachse wegen der von Tier zu Tier unterschiedlich langen Hyperventilationsdauer (bis zum Erreichen eines gleichbleibenden Grades von respirator. Alkalose)

3.2. Wirkung von simultaner HCl-Infusion auf die durch maschinelle Hyperventilation hervorgerufenen Veränderungen im arteriellen Blut (Versuchsserie 2).

In dieser Serie sollte untersucht werden, welche der beiden durch die maschinelle Hyperventilation gesetzten Veränderungen - Erniedrigung der Wasserstoffionenkonzentration oder Erniedrigung der CO_2-Spannung - die begrenzte Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose verursacht.

Hierzu wurden vier Hunde maschinell mit Raumluft hyperventiliert und nach Erreichen eines gleichbleibenden Grades von Alkalose unter fortgesetzter Hyperventilation mit einer 0.3 normalen HCl-Lösung infundiert. Auf diese Weise sollte die Wirkung erniedrigter CO_2-Spannungen in Gegenwart eines normalen Blut-pH untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser Serie sind in Tabelle 2 und Abbildung 5 wiedergegeben.

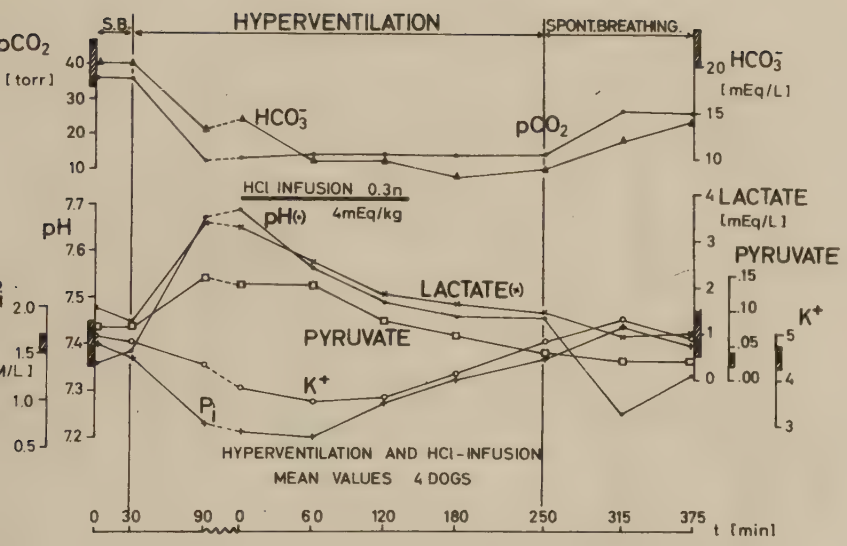

Abb. 5. Wirkung einer HCl-Infusion auf die Hyperlactatämie bei protrahierter respiratorischer Alkalose

TABELLE 3

SÄURE-BASEN-STATUS UND A-V LACTATDIFFERENZEN VOR, WÄHREND UND NACH VIERSTÜNDIGER MASCHINELLER HYPERVENTILATION (MITTELWERTE, 5 HUNDE)

		HYPERVENTILATION					
		Kontrolle	60 Min	120 Min	180 Min	240 Min	Nachperiode
		FEMORALARTERIE					
pCO_2	torr	32	12	11	12	11	27
pH		7.39	7.67	7.69	7.67	7.68	7.38
HCO_3^-	mÄq/l	20	14	14	17	13	16
Na^+	mÄq/l	147	149	149	149	149	150
K^+	mÄq/l	4.8	3.6	3.4	3.2	3.1	3.4
Cl^-	mÄq/l	113	119	120	122	123	122
P_i	mMol/l	1.6	0.8	0.7	0.7	0.8	1.3
Lactat	mMol/l	1.7	4.5	4.1	4.0	4.0	2.9
		A-V Lactatdifferenzen mMol/l					
Pulmonalarterie		-0.17	-0.12	+0.02	-0.45	-0.07	+0.13
Jugularvene		-0.32	-0.25	-0.33	-0.59	-0.77	+0.17
Lebervene		±0.00	-0.11	-0.01	-0.32	+0.11	±0.00
Nierenvene		+0.01	-0.11	+0.15	-	-0.18	+0.06
Femoralvene		-0.23	-0.50	-0.39	-0.40	-1.16	-1.09

TABELLE 4

SAUERSTOFFSPANNUNGEN UND SAUERSTOFFSÄTTIGUNGEN VOR, WÄHREND UND NACH VIERSTÜNDIGER MASCHINELLER HYPERVENTILATION (MITTELWERTE, 5 HUNDE)

		HYPERVENTILATION				
	Kontrolle	60 min	120 min	180 min	240 min	Nachperiode
Sauerstoffspannung (torr)						
Femoralarterie	69	77	71	79	86	88
Pulmonalarterie	36	27	29	26	24	31
Jugularvene	36	31	27	27	24	29
Lebervene	34	23	23	21	18	26
Nierenvene	50	43	41	38	37	50
Femoralvene	42	21	20	18	18	24
Sauerstoffsättigung (%)						
Femoralarterie	93	97	98	97	98	96
Pulmonalarterie	66	66	66	62	57	51
Jugularvene	65	61	59	55	44	43
Lebervene	62	52	54	49	41	38
Nierenvene	84	88	87	82	78	71
Femoralvene	69	50	45	38	35	36

Ein steady-state in den hyperventilationsbedingten Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes wurde - bei den einzelnen Tieren verschieden - nach einer bis zwei Stunden erreicht. Durch die dann begonnene HCl-Infusion wurde das erhöhte Aktual-pH wieder normalisiert. Gleichzeitig trat trotz fortbestehender Hypocapnie ein Abfall der erhöhten Blutlactat- und -pyruvatkonzentrationen auf normale Werte ein.

Der unter der Hyperventilation eingetretene Abfall der Serum-Kalium-Konzentration und des anorganischen Serum-Phosphates wurde ebenfalls durch die HCl-Infusion wieder rückgängig gemacht. Die simultane HCl-Infusion führte zu einer Zunahme der arteriellen Sauerstoffspannung und Sauerstoffsättigung; im gemischt-venösen Blut nahmen pO_2 und O_2-Sättigung unter der HCl-Infusion ab.

3.3. Einfluß von langdauernder maschineller Hyperventilation auf Lactat- und Pyruvatkonzentrationen sowie Sauerstoffspannung und -sättigung im venösen Blut einzelner Organe (Versuchsserie 3).

Fünf Hunde wurden mit Raumluft maschinell hyperventiliert und die Veränderungen der Lactat- und Pyruvatkonzentrationen sowie der O_2-Spannung und der O_2-Sättigung im Blut der Vv. hepatica, femoralis, jugularis, renalis und der A. pulmonalis untersucht.
Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 sowie der Abbildung 6 wiedergegeben.

Wie ein Vergleich der Tabellen 1 und 3 zeigt, fanden sich bei dieser Serie im arteriellen Blut im wesentlichen die gleichen Veränderungen wie bei den vorhergehenden Hyperventilationsversuchen.

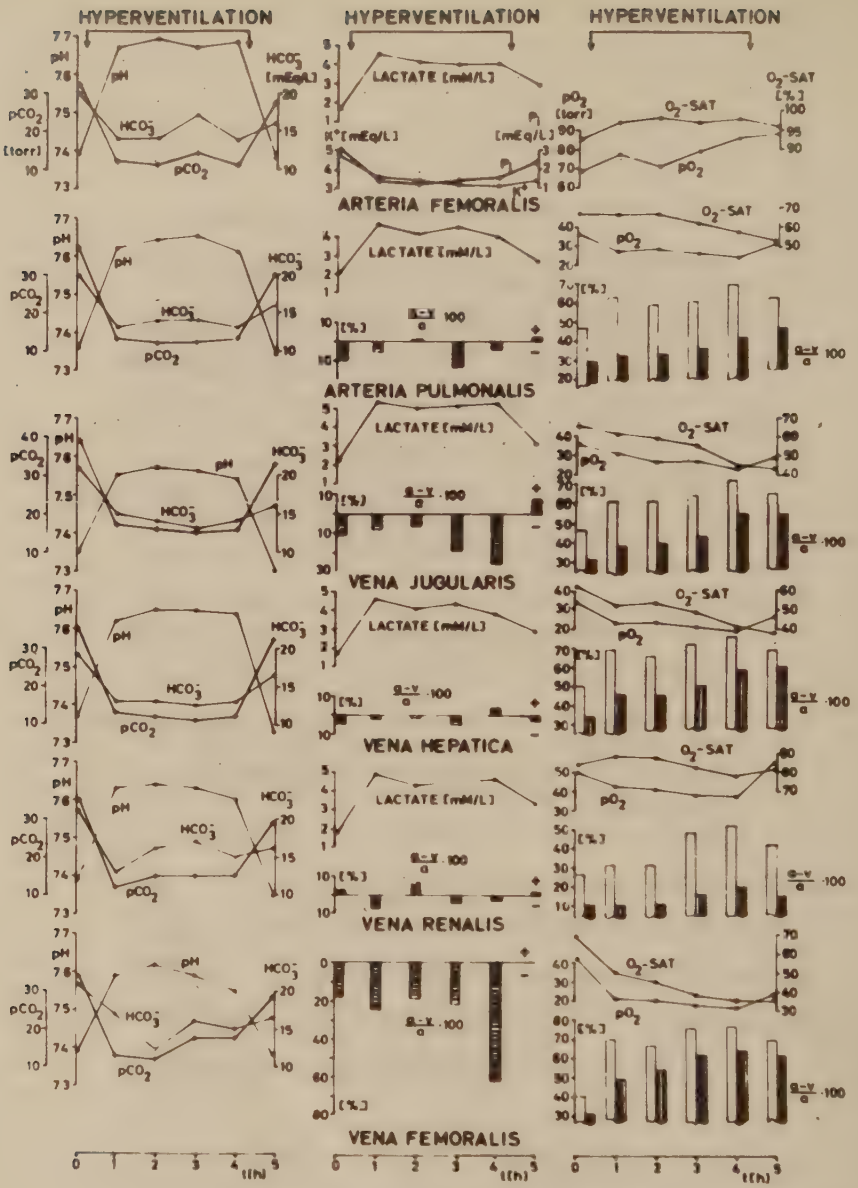

Abb. 6. Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, der Lactatkonzentration, des pO_2 und der O_2-Sättigung im arteriellen und regional-venösen Blut während vierstündiger maschineller Hyperventilation narkotisierter Hunde. Mittelwerte von 5 Tieren (aus 32)

Die mittleren Lactatkonzentrationen im venösen Blut der einzelnen Organe lagen ebenso wie die Konzentrationen im gemischt-venösen Blut während der Hyperventilation durchweg höher als die entsprechenden mittleren Lactatkonzentrationen im arteriellen Blut.

Die mittleren a-v Differenzen für Lactat zwischen arteriellem Blut und dem Blut in der Jugular- bzw. Femoralvene waren bereits in der Vorperiode mit Werten von -0.32 bzw. -0.23 mM/l negativ; sie vergrößerten sich dem Betrage nach während der Hyperventilation auf Werte von -0.77 bzw. -1.16 mM/l. Die mittleren a-v Differenzen zwischen arteriellem Blut und dem Blut in der Leber- bzw. Nierenvene schwankten während der Versuchsdauer zwischen $\pm$ 10 % des arteriellen Wertes. Die von uns beobachteten negativen a-v Differenzen für Lactat zwischen A.femoralis und der Pulmonalarterie sind auch von anderen Autoren beschrieben worden (23).

Während die mittlere O_2-Spannung im arteriellen Blut unter der Hyperventilation zunahm, fielen die

O_2-Spannungen im regionalen und gemischt-venösen Blut ab, und zwar nahm pO_2 in Leber- und Femoralvene auf 18 torr, in der Jugularvene und der Pulmonalarterie auf 24 torr ab. In der V. renalis fiel die O_2-Spannung auf 37 torr. Diesen Veränderungen entsprach eine Zunahme der a-v Sauerstoffsättigungsdifferenzen zwischen 23 und 36 %.

Die Berechnung der Rangkorrelation nach WILCOXON ergab zu keinem Zeitpunkt des Versuchs eine nichtzufällige Beziehung zwischen a-v Sättigungsdifferenz und arterieller Lactatkonzentration.

Die Konzentration des anorganischen Serum-Phosphates nahm während der Hyperventilation im Mittel von 5.3 auf 2.1 mg Phosphat pro 100 ml ab; dies entspricht bei pH 7.8 einer Differenz von 1.9 mÄq/l.

3.4. Einfluß einer Phosphatpufferinfusion auf die durch maschinelle Hyperventilation hervorgerufenen Veränderungen im arteriellen Blut (Versuchsserie 4).

In dieser Serie sollte untersucht werden, ob durch gleichzeitige Infusion eines Phosphatpuffers eine Steigerung der durch maschinelle Hyperventilation verursachten Hyperlactatämie erzielt werden könnte.

Hierzu wurden zwei Tiere maschinell hyperventiliert und nach Erreichen eines steady-state mit der Infusion einer 0.1 bzw. 0.2 molaren Phosphatpufferlösung (pH 7.8) begonnen.

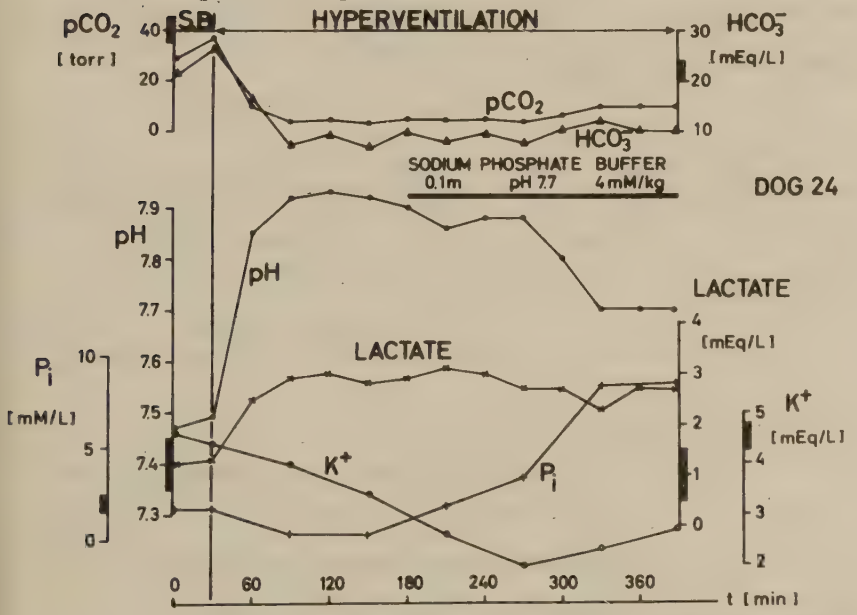

Abb. 7. Die Infusion eines 0.1 m Phosphatpuffers (pH 7.8) hat keinen Einfluß auf die Hyperlactatämie bei protrahierter maschineller Hyperventilation

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

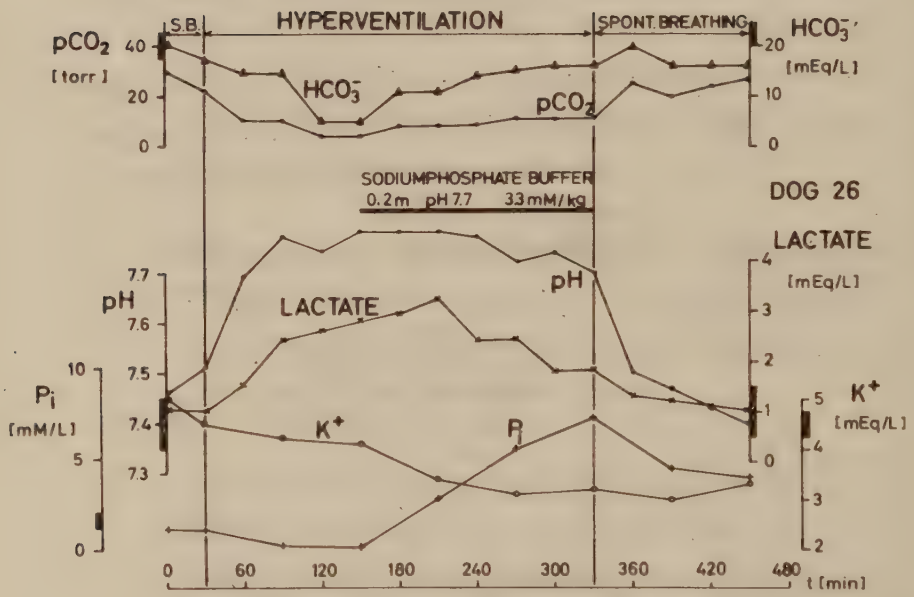

Abb. 8. Die Infusion eines 0.2 m Phosphatpuffers (pH 7.8) hat keinen Einfluß auf die Hyperlactatämie bei protrahierter maschineller Hyperventilation

Wie die Abbildungen zeigen, sind die in der ersten Hälfte der Versuche gefundenen Veränderungen den aus den vorausgehenden Hyperventilationsversuchen bekannten vergleichbar.
Unter der kontinuierlichen Infusion des Phosphatpuffers stiegen die - während der Hyperventilation abgefallenen - Serum-Phosphatkonzentrationen auf Werte von 8.2 bzw. 7.4 mM/l an. Ein weiterer Anstieg der durch die Hyperventilation erhöhten Lactat- und Pyruvatkonzentrationen trat unter der Infusion des Phosphatpuffers jedoch nicht ein.

3. 5.Wirkung einer Infusion von Natriumbicarbonat auf den Säure-Basen-Status, die Lactat- und Pyruvatkonzentration sowie die O_2-Spannung im arteriellen Blut (Versuchsserie 5).

In dieser Versuchsserie sollte ursprünglich die Wirkung eines erhöhten pH in Gegenwart normaler CO_2-Spannungen untersucht werden. Wegen der unerwarteten Ergebnisse wurde die Versuchsanordnung geändert und zusätzlich eine Variation des Atemgemisches vorgenommen (siehe Methodik).

3. 5. 1. Im ersten, hier nicht wiedergegebenen Versuch wurde wegen mangelnder Infusionstechnik nicht das beabsichtigte Ausmaß von metabolischer Alkalose erreicht. Jedoch fiel eine unerklärte Abnahme des arteriellen pO_2 unter der Bicarbonat-Infusion auf. (Wegen der "nachlaufenden" Kontrolle der Infusionsgeschwindigkeit durch wiederholte pH-Messung ergaben sich in den Einzelexperimenten unterschiedliche Zeitverläufe, so daß auf eine statistische Auswertung verzichtet werden musste. Im folgenden sind die Ergebnisse der Einzelversuche wiedergegeben).

Auf Grund der erwähnten Abnahme des arteriellen pO_2 im ersten Versuch wurden die folgenden Experimente mit einem unterschiedlichen O_2-Gehalt des Atemgemisches durchgeführt.

3.5. 2. Hund 25 wurde während der Bicarbonat-Infusion mit 100 % Sauerstoff kontrolliert beatmet. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in der Abbildung 9 dargestellt.

Obwohl unter der Bicarbonat-Infusion kein gleich-

bleibendes Ausmaß von metabolischer Alkalose erreicht wurde, konnten in diesem Versuch quantitativ annähernd gleiche Veränderungen des Säure-Basen-Status sowie der Lactat- und Elektrolytkonzentrationen im arteriellen Blut festgestellt werden, wie sie in den Hyperventilationsversuchen gefunden worden waren.

TABELLE 5

Wirkung einer Natriumbicarbonat-Infusion auf die Zusammensetzung des arteriellen Blutes während kontrollierter Beatmung mit 50 % Sauerstoff (Hund 22)

Zeit	pH	pCO_2	HCO_3^-	Lactat	Pyruvat	Na^+	K^+	Cl^-	p_aO_2	p_vO_2	S_aO_2	S_vO_2
Min		torr			mÄq/L				torr		%	
Kontrollperiode												
0	7.36	48	26	1.4	.01	161	5.6	126	22o	43	99	78
30	7.38	41	23	1.4	.02	159	5.2	126	222	42	100	75
Natriumbicarbonat-Infusion												
90	7.52	55	44	1.7	.04	168	3.5	115	220	43	99	81
150	7.56	57	50	2.5	.02	176	3.3	113	211	43	99	80
210	7.67	59	65	2.6	.07	216	3.3	118	83	33	96	77
270	7.78	38	54	3.8	.06	192	3.2	117	66	24	98	72
330	7.70	48	56	3.1	.07	181	2.9	120	100	32	99	79
Nachperiode												
390	7.67	43	50	2.1	.07	182	2.8	116	170	28	99	76
450	7.64	41	43	2.1	.04	181	2.9	125	219	25	100	62

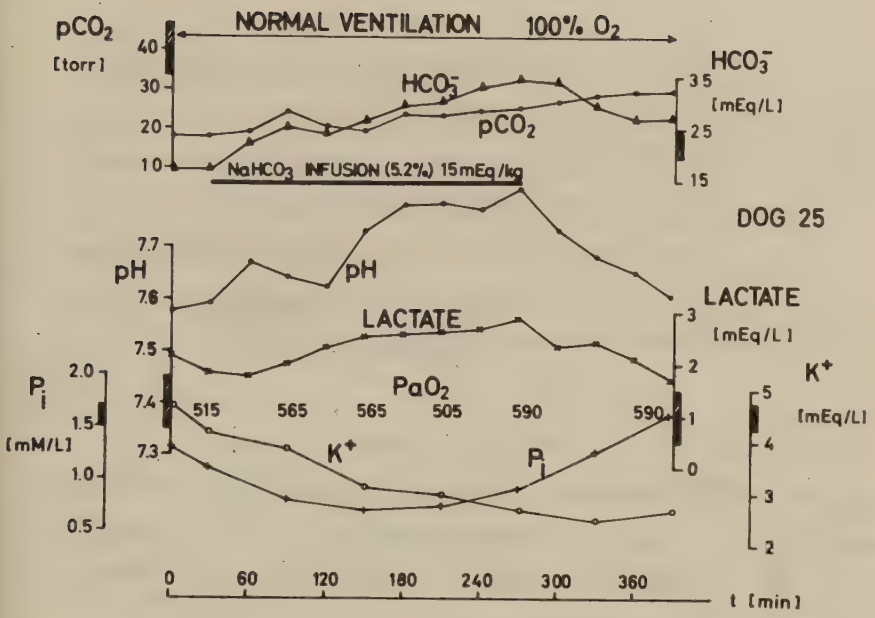

Abb. 9. Wirkung einer Bicarbonat-Infusion auf die arterielle Lactatkonzentration, das Säure-Basen-Gleichgewicht und die O_2-Spannung während maschineller Beatmung mit reinem Sauerstoff.

3.5. 3. Im nächsten Versuch erfolgte die kontrollierte Beatmung mit einem Atemgemisch, das 5o % Sauerstoff enthielt. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in Tabelle 5 und Abbildung 10 wiedergegeben.

Unter der kontinuierlichen Bicarbonat-Infusion stieg das arterielle pH auf ein Maximum von 7.78, die dazugehörige Bicarbonat-Konzentration betrug 65 mÄq/l. Wegen der Zunahme der CO_2-Spannung musste nach 3 Stunden das Atemminutenvolumen von 8 auf 9 Liter/min erhöht werden, um eine annähernd normale CO_2-Spannung beizubehalten.

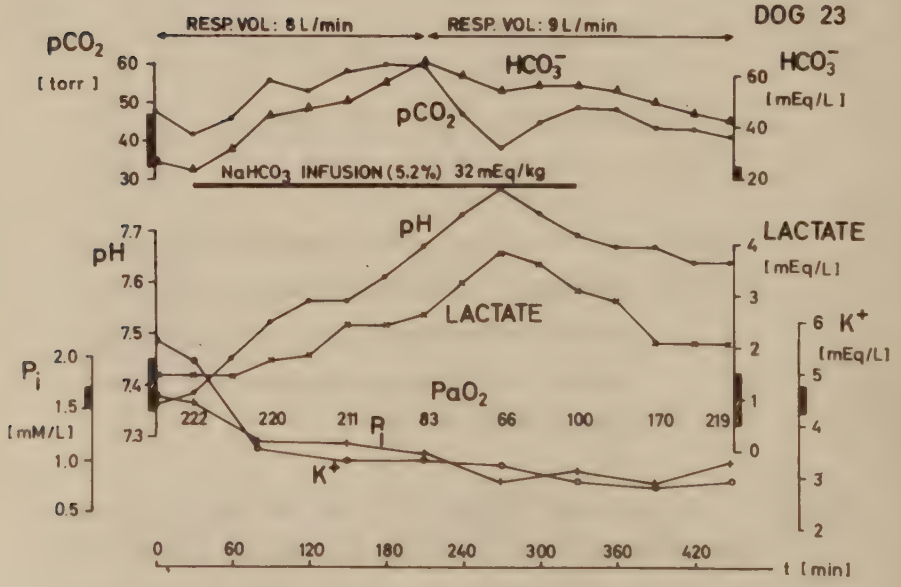

Abb. lo. Wirkung einer Bicarbonat-Infusion auf die arterielle Lactatkonzentration, das Säure-Basen-Gleichgewicht und die O_2-Spannung während maschineller Beatmung mit 50 % Sauerstoff.

Die so erzeugte metabolische Alkalose hatte einen Anstieg der arteriellen Lactat- und Pyruvatkonzentration auf Werte von 3.8 bzw. 0.07 mM/l zur Folge. Der Abfall der Serumkonzentrationen von Kalium und anorganischem Phosphat war wiederum der während respiratorischer Alkalose beobachteten Abnahme vergleichbar.

Trotz Anreicherung des Atemgemisches mit 50 % O_2 und kontrollierter Beatmung fiel die arterielle O_2-Spannung von Kontrollwerten um 220 torr unter der Bicarbonat-Infusion auf ein Minimum von 66 torr ab. Zwei Stunden nach Beendigung der Infusion hatte das pO_2 die Kontrollwerte wieder erreicht.

TABELLE 6

Wirkung einer Infusion von Natriumbicarbonat auf die Zusammensetzung des arteriellen Blutes während kontrollierter Beatmung mit Raumluft (Hund 23)

Zeit	pH	pCO_2	HCO_3^-	Lactat	Pyruvat	Na^+	K^+	Cl^-	p_aO_2	p_vO_2	S_aO_2	S_vO_2
Min		torr			mÄq/l				torr		%	
Kontrollperiode												
0	7.39	23	13	1.2	.02	160	5.3	127	62	45	92	77
30	7.50	22	18	1.0	.02	171	5.2	134	70	36	96	66
Natriumbicarbonat-Infusion												
90	7.62	26	27	1.7	.02	176	3.5	128	35	29	80	71
150	7.67	27	32	2.5	.03	180	3.1	127	34	27	82	66
210	7.75	29	37	3.4	.06	180	2.6	110	25	20	65	55
270	7.75	36	50	4.7	.05	180	2.8	108	26	20	66	52
300	7.76	35	50	5.4	.07	180	2.6	105	26	20	65	54
Nachperiode												
390	7.71	37	45	7.6	.10	173	2.5	100	28	19	72	47
450	7.66	37	45	10.3	.12	173	2.6	102	28	19	74	46

Der letzte Versuch dieser Serie wurde mit kontrollierter Raumluft-Beatmung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und Abbildung 11 wiedergegeben.

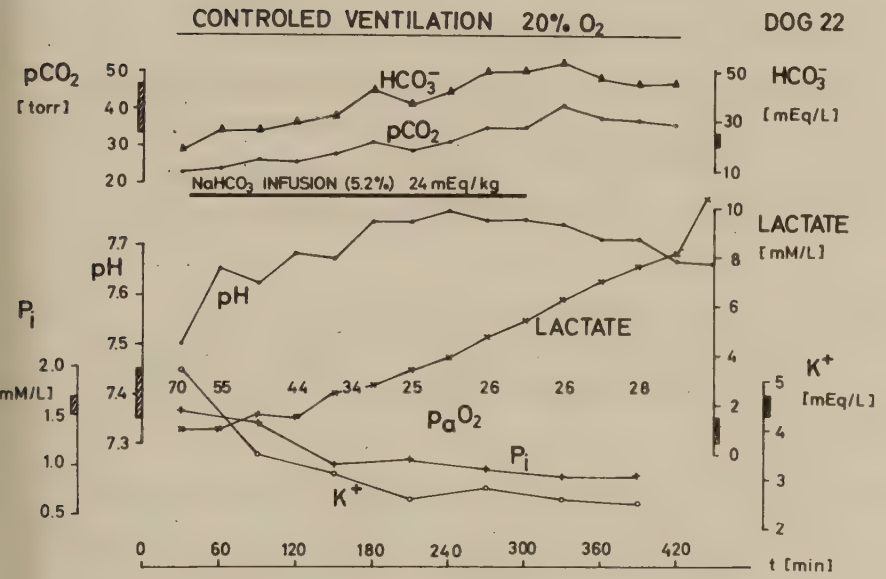

Abb. 11. Wirkung einer Bicarbonat-Infusion auf die arterielle Lactatkonzentration, das Säure-Basen-Gleichgewicht und die O_2-Spannung während maschineller Beatmung mit Raumluft.

In diesem Experiment trat unter der Bicarbonat-Infusion bei pH-Werten über 7.70 ein progredienter Anstieg der arteriellen Lactat- und Pyruvatkonzentration ein. Die höchsten - vor dem Tod des Tieres gemessenen - Werte betrugen 10.3 bzw. 0.12 mM/l.

Die arterielle Sauerstoffspannung nahm in diesem Versuch trotz kontrollierter Beatmung innerhalb von drei Stunden von 70 auf 25 torr ab. Diese schwere arterielle Hypoxämie blieb bis zum Tod des Tieres bestehen.

3. 6. Einfluß von abgestufter arterieller Hypoxämie auf die Blut-Lactatkonzentration (Versuchsserie 6)

Nach den Ergebnissen der Serie 5 sollte in dieser Versuchsreihe zum Vergleich eine progrediente Hyperlactatämie als Folge einer arteriellen Hypoxämie erzeugt werden. Gleichzeitig sollten Befunde von HUCKABEE (24) und von LOWENSTEIN und JAROFF (35) reproduziert werden. Nach diesen Autoren kommt es erst bei arteriellen O_2-Spannungen unter 32 torr

zu einem progredienten Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration.

Ein Tier ist während des Versuchs gestorben. Die Ergebnisse des zweiten Versuchs sind in der Abbildung 12 wiedergegeben. Da in dieser Serie lediglich eine Bestätigung bereits bekannter Befunde in unserer Versuchsanordnung erreicht werden sollte und da die Versuchsanordnung den Verlust eines Tieres zur Folge hatte, wurde auf eine Wiederholung des Experimentes verzichtet.

Die Abbildung 12 zeigt, daß die allmähliche Abnahme des arteriellen pO_2 auf 31 torr von einem begrenzten Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration bis auf Werte um 2 mM/l begleitet war. Erst die weitere Reduktion der arteriellen O_2-Spannung unter 30 torr führte - übereinstimmend mit den Befunden von HUCKABEE und LOWENSTEIN und JAROFF - zu einer steilen Zunahme der Lactatkonzentration auf einen terminalen Wert von 9.5 mM/l.

Während des steilen Anstiegs der arteriellen Lactatkonzentration wurden regionale Sauerstoffspannungen zwischen 16 und 29 torr gemessen.

Die Lactatkonzentration im Lebervenenblut lag zwischen 60 und 130 %, die Konzentration im Femoralvenenblut zwischen 130 und 240 % der jeweiligen arteriellen Lactatkonzentration.

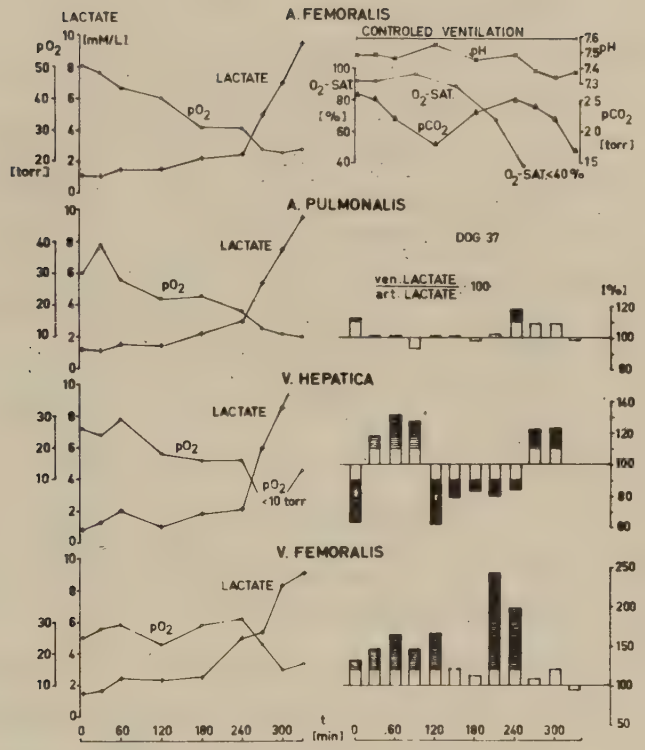

Abb. 12. Wirkung einer abgestuften arteriellen Hypoxämie auf die Lactatkonzentrationen im Blut der Aa. femoralis und pulmonalis sowie der Vv. femoralis und hepatica. Die schraffierten Teile der Säulen entsprechen Lactatdifferenzen die außerhalb der Fehlerbreite der Lactatbestimmung liegen (Aus (32)).

4. DISKUSSION

4.1. Die hier vorgelegten Befunde bieten keinen Anhaltspunkt für die Hypothese, daß eine protrahierte respiratorische Alkalose durch einen progredienten Anstieg der Lactatkonzentration des Blutes zu einer metabolischen Acidose führen kann (12,17). Ein progredienter Anstieg der Blut-Lactatkonzentration wurde in der vorliegenden Untersuchung nur bei schwerer arterieller Hypoxämie mit pO_2-Werten unter 30 torr gefunden.

4.1. 1. Eine Lactatacidose als Folge langdauernder Hyperventilation wurde jedoch von PAPADOPOULOS und KEATS (40), von FRANKEL (18) sowie von EICHENHOLZ u. Mitarb. (12) beschrieben. PAPADOPOULOS und KEATS fanden während maschineller Hyperventilation narkotisierter Menschen einen Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration bis zu einem Wert von 3.0 mM/l bei einem zugehörigen Blut-pH von 7.60. FRANKEL fand während maschineller Hyperventilation relaxierter Hähne einen Anstieg der Lactatkonzentration auf 5.2 mM/l; das zugehörige Blut-pH betrug 7.67.

Die Analyse der von PAPADOPOULOS und KEATS sowie der von FRANKEL mitgeteilten Befunde zeigt, daß in den Untersuchungen der genannten Autoren zu keinem Zeitpunkt während oder nach der Hyperventilation Blut-pH-Werte unter 7.35 gemessen wurden. Die Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes während der Hyperventilation wurden von diesen Autoren - entgegen der üblichen Nomenklatur - allein auf Grund des Anstiegs der Blut-Lactatkonzentration bzw. der damit verbundenen Abnahme der Pufferbasen als "Lactatacidose" (18) bzw. "metabolische Acidose" (40) bezeichnet.

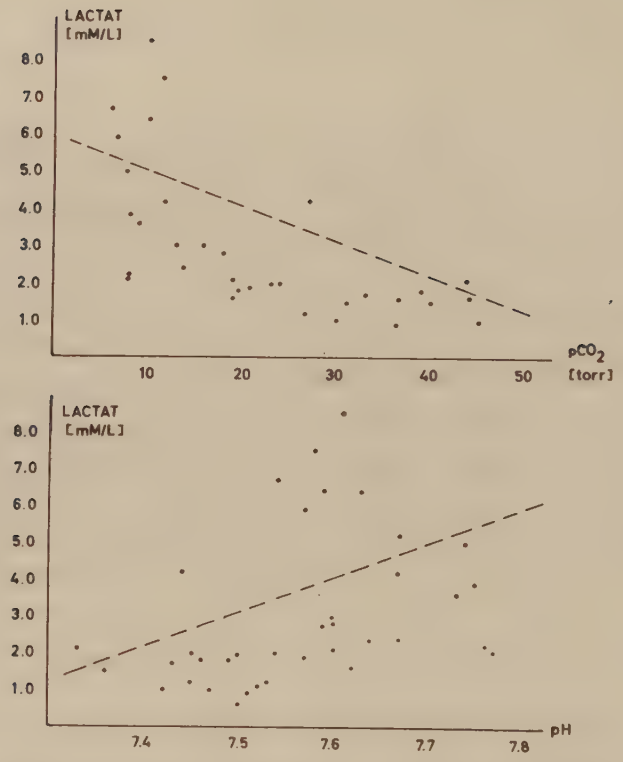

Abb. 13. Beziehung zwischen Lactatkonzentration und pH bzw. pCO_2 im arteriellen Blut während respiratorischer Alkalose. Die Werte wurden aus den Referenzen 3,5,12,18,21,24,40,41,46 und 49 zusammengestellt. Die Abbildung zeigt die unverhältnismäßig hohen Lactatkonzentrationen in den Untersuchungen von EICHENHOLZ u. Mitarb. (12), GIEBISCH u. Mitarb. (21) und FRANKEL (18). Aus (12) ist nur der 145 Minuten-Wert dargestellt.

4.1. 2. Aus einer von ELDRIDGE und SALZER (13) mitgeteilten Übersicht über bis 1967 veröffentlichte Untersuchungen zur Hyperlactatämie bei Alkalose geht hervor, daß nur die von den oben zitierten Autoren während maschineller Hyperventilation gefundenen arteriellen Lactatkonzentrationen sowie die von GIEBISCH u. Mitarb. (21) an nephrektomierten Hunden gefundenen arteriellen Lactatkonzentrationen einen Wert von 4.0 mM/l überschritten (Abb. 13). Da in diesen Untersuchungen positive Druckbeatmung (PPB) angewendet wurde, nehmen ELDRIDGE und SALZER an, daß die höheren Lactatkonzentrationen durch eine, von den Autoren nicht beschriebene, Abnahme des Herzminutenvolumens verursacht wurden. In ihren eigenen Untersuchungen, die wie die vorliegende Arbeit mit Wechseldruckbeatmung durchgeführt wurden, konnten ELDRIDGE und SALZER während der Hyperventilation keine Abnahme des Herzminutenvolumens feststellen (9).

Da von EICHENHOLZ u. Mitarb. keine Meßwerte für die Sauerstoffspannung oder Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut ihrer Tiere mitgeteilt wurden, kann eine definitive Deutung ihrer Befunde nicht gegeben werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine arterielle Hypoxämie während der Hyperventilation auf Grund der im arteriellen Blut gemessenen Sauerstoffspannungen und Sauerstoffsättigungen ausgeschlossen werden.

4.2. Die hier vorgelegten Befunde scheinen die Hypothese zu stützen, daß der Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose allein auf die Verminderung der extracellulären Wasserstoffionen-Konzentration und nicht auf die Verminderung der CO_2-Spannung zurückzuführen ist. Ein Anstieg der Blut-Lactatkonzentration wurde in unseren Versuchen auch in Gegenwart normaler oder erhöhter CO_2-Spannungen beobachtet, wenn das Blut-pH durch Infusion von Natriumbicarbonat auf Werte über 7.6 erhöht wurde (Abb. 9,10). Dagegen führte die Normalisierung des Blut-pH durch HCl-Infusion trotz niedriger CO_2-Spannungen zu einem Abfall der erhöhten Ladatkonzentration im Blut (Abb. 5). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von TAKANO (46), TOBIN (47) und ELDRIDGE und SALZER (13).

4.2. 1. Dagegen fanden EICHENHOLZ u. Mitarb. einen progre-

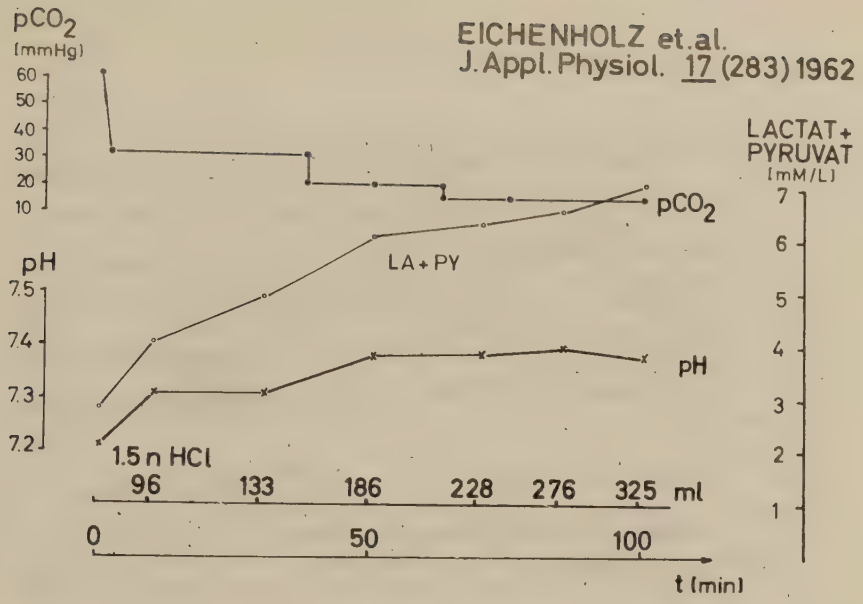

Abb. 14. Progredienter Anstieg von Lactat und Pyruvat im arteriellen Blut narkotisierter Hunde bei maschineller Hyperventilation unter gleichzeitiger Infusion von HCl. Nach EICHENHOLZ u. Mitarb. (12)

dienten Anstieg der Blut-Lactatkonzentration auch dann, wenn während maschineller Hyperventilation das Blut-pH durch HCl-Infusion im Normbereich gehalten wurde (Abb. 14). Dieser Befund ist möglicherweise ebenfalls auf eine unter der positiven Druckbeatmung eingetretene Abnahme des Herzminutenvolumens zurückzuführen.

4.2. 2. Eine nähere Betrachtung aller von uns erhobenen Befunde macht es wahrscheinlich, daß - wie unten weiter ausgeführt - sowohl die verminderte CO_2-Spannung als auch die erniedrigte Wasserstoffionen-Konzentration für den Anstieg der Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose verantwortlich sind.

4.3. Aus den Ergebnissen der Serie 4 (Phosphatpuffer-infusion) kann geschlossen werden, daß die bei respiratorischer Alkalose beobachtete Abnahme des anorganischen Serum-Phosphates (3) nicht die Ursache für die Limitierung des Lactatanstieges auf Werte um 3.5 mM/l sein kann, da die parenterale Zufuhr von anorganischem Phosphat nicht zu einer weiteren Steigerung der Lactatkonzentration während der Hyperventilation führt (Abb. 7,8).

4.3. 1. Da von MINAKAMI und YOSHIKAWA (38) in vitro noch bei pH 8.0 eine deutliche Steigerung der aeroben Glycolyse der Erythrocyten durch Zugabe von anorganischem Phosphat gefunden wurde, werden unsere Befunde als Hinweis dafür gedeutet, daß die aerobe Glycolyse der Erythrozyten in vivo keinen wesentlichen Anteil am Ausmaß der Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose hat.

4.3. 2. Aus den Befunden von GEVERS und DOWDLE (20) geht hervor, daß die Zugabe von anorganischem Phosphat eine Hemmung des pH-Effektes auf die aerobe Glycolyse von Leber- und Nierenschnitten, nicht jedoch auf die Glycolyse des Skelettmuskels zur Folge hat. Diese Autoren schlossen aus ihren Befunden in vitro, daß die in vivo beobachtete Zunahme der Lactatkonzentration bei Alkalose im wesentlichen durch eine gesteigerte aerobe Glycolyse des Skelettmuskels verursacht wird.

4.4. Die Ergebnisse der Serie 3 zeigen, daß die protrahierte respiratorische Alkalose mit einer deutlichen Abnahme der regional-venösen Sauerstoffspannungen verbunden war (Tab.4). Daraus ergibt sich die Frage, auf welchem Wege die protrahierte Hyperventilation zu einer Abnahme der regional-venösen O_2-Spannung und damit zur Gewebshypoxie führen kann.

4.4. 1. Nach OPITZ und KLEIN (zit. nach 27) ist zum Sauerstofftransport vom Gefäß in die Mitochondrien eine O_2-Spannung von mindestens 28 torr erforderlich.

Als kritische Schwelle, unterhalb derer mit einer irreversiblen hypoxischen Schädigung der Zelle zu rechnen ist, wird eine venöse O_2-Spannung von 19 torr angesehen. Die von uns gemessenen regional-venösen Sauerstoffspannungen lagen während der Hyperventilation - mit Ausnahme der Werte im Nierenvenenblut - im Bereich zwischen 28 und 18 torr.

Für die Abnahme der regional-venösen Sauerstoffspannung bei respiratorischer Alkalose werden lokale Vasokonstriktion und die Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve bei Alkalose verantwortlich gemacht.

Die von KEUSKAMP (27) am KROGH'schen Zylinder durchgeführten Berechnungen ergaben, daß wie die Abbildung 15 zeigt, unter den Bedingungen der Hyperventilation die lokale Vasokontriktion infolge der Abnahme der CO_2-Spannung und die Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve ausreichen, um hypoxische Bezirke im Gewebe entstehen zu lassen.

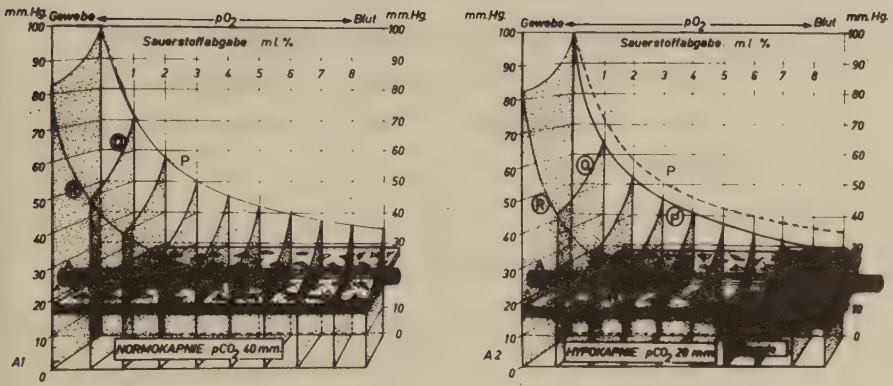

Abb. 15. Abfall des pO_2 entlang des Gewebszylinders. Bei Normokapnie (links) nimmt der pO_2 im Kapillarblut von 100 auf 32 torr, am Rand des Zylinders von 80 auf 18 torr ab. Bei Hypokapnie (rechts) Absinken des pO_2 am Rand des Zylinders unter 18 torr. Dieses Gebiet wird mit "Hypoxie" bezeichnet. Nach KEUSKAMP (27)

4.4.1. 1. Die Hypothese, daß respiratorische Alkalose zu einer Abnahme der regional-venösen O_2-Spannung und damit zu regionaler Hypoxie führen kann, wurde auf Grund ihrer Untersuchungen von TOBIN (47) für den Skelettmuskel, von PLUM und POSNER (41) und von LEUSEN und DEMEESTER (33) für das Gehirn sowie von BERRY und SCHEUER (5) für die Leber als zutreffend angenommen.

Andere Autoren (10,46,50) haben die Hypothese, daß regionale Hypoxie die Ursache für den Anstieg der Blut-Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose sei, verworfen. In diesen Untersuchungen wurde das HUCKABEE'sche Konzept des "Excess-Lactat" bzw. die Veränderungen des Lactat/Pyruvat-Quotienten als Index für regionale Hypoxie benutzt. Da in den zitierten Untersuchungen kein Anstieg des Excess-Lactat während der Hyperventilation gefunden wurde, hielten die Autoren eine regionale Hypoxie für ausgeschlossen. In keiner der Untersuchungen sind Meßwerte für regional-venöse Sauerstoffspannungen mitgeteilt.

4.4.1. 2. Das von HUCKABEE (24) vorgeschlagene Konzept des Excess-Lactat als Index für eine inadäquate Sauerstoffversorgung des Organismus bzw. einzelner Organe beruht auf einer Reihe von Voraussetzungen, die mehrfach Gegenstand einer Kritik am Konzept des Excess-Lactat waren.

Aus der Reaktionsgleichung

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \rightleftharpoons \text{Lactat} + NAD^+ \qquad (1)$$

folgt nach dem Massenwirkungsgesetz

$$\frac{(\text{Lactat})\ (NAD^+)}{(\text{Pyruvat})\ (\text{NADH})\ (H^+)} = K \qquad (2)$$

Bei der Ableitung der Formel zur Berechnung des Excess-Lactat (XL) formuliert HUCKABEE ohne Berücksichtigung von Veränderungen der H^+-Ionenkonzentration

$$\frac{(\text{Lactat})}{(\text{Pyruvat})} = K' \frac{(NADH_2)}{(NAD)} \qquad (3)$$

Bei Abwesenheit von O_2-Mangel besitzt nach HUCKABEE der Quotient der Konzentrationen von Lactat und Pyruvat L_o/P_o einen Wert C_o, der dem Redox-Verhältnis

$NADH_2/NAD$ über die Konstante K' proportional ist. Bleibt C_o konstant und ist sein Wert bekannt, läßt sich aus der zu einem Zeitpunkt t bestimmten Pyruvatkonzentration die zugehörige Lactatkonzentration berechnen:

$$(Lactat)_t = C_o\ (Pyruvat)_t \qquad (4)$$

Die zum Zeitpunkt t eingetretene Veränderung der Lactatkonzentration $L_t - L_o$ wird verursacht durch eine im gleichen Zeitraum eingetretene Veränderung der Pyruvatkonzentration $P_t - P_o$. Eine experimentell zum Zeitpunkt t bestimmte Lactatkonzentration $L_{(exp)t}$, die von der nach Gleichung 4 berechneten Lactatkonzentration abweicht, ist auf eine Veränderung von C_o, d.h. nach HUCKABEE auf eine Veränderung der Redoxlage des Organismus zurückzuführen. Die Differenz zwischen einer zum Zeitpunkt t experimentell beobachteten und der aus der Pyruvatkonzentration nach Gleichung 4 berechneten Lactatkonzentration

$$XL = L_{(exp)\ t} - C_o \cdot P_t \qquad (5)$$

wird von HUCKABEE als Excess-Lactat bezeichnet und als Index für eine inadäqate Sauerstoffversorgung des Organismus benutzt. Gleichung 5 ist eine einfache Umformung der von HUCKABEE gegebenen Formel für XL:

$$XL = (L_t - L_o) - (P_t - P_o)\ \frac{L_o}{P_o} \qquad (6)$$

Der von HUCKABEE gegebenen Formulierung liegen folgende Annahmen zugrunde:

1. Zum Zeitpunkt t ist keine Änderung der H^+-Ionenkonzentration eingetreten, $H_t^+ - H_o^+ = 0$
2. Die Transportgeschwindigkeit von H^+-Ionen aus dem Cytoplasma zu den Atmungsketten-Systemen der Mitochondrien bleibt unverändert
3. Die Veränderungen des Quotienten H_t^+/H_o^+ in der extra- und intracellulären Flüssigkeit sind dem Betrage nach gleich
4. Der Quotient Lactat/Pyruvat hat beiderseits der Zellgrenzen den gleichen Wert

4.4.1.2.1. Aus den Gleichungen 2 und 4 geht hervor, daß der von HUCKABEE formulierte Ansatz eine Näherung darstellt, die Veränderungen der H^+-Ionenkonzentration vernachlässigt. Bei Berücksichtigung möglicher Veränderungen der H^+-Ionenkonzentration (30) ergibt sich - ausgehend von Gleichung 1 - folgende Formulierung für das Excess-Lactat:

$$XL_{redox} = L_{(exp)}\ t^{-P_t \cdot C_o \cdot \frac{H_t^+}{H_o}} = L_{(exp)}\, t^{-P_t \cdot C_o \cdot 10^{pH}} \quad (7)$$

Die Differenz von XL und XL_{redox} beträgt

$$XL - XL_{red} = P_t \cdot C_o \cdot \left(\frac{H_t^+}{H_o} - 1\right) = P_t \cdot C_o \cdot (10^{pH} - 1) \quad (8)$$

Die Differenz wird Null, wenn die H^+-Ionenkonzentration unverändert bleibt. Während respiratorischer Alkalose sind die unter der Voraussetzung der H^+-Ionenkonstanz nach Gleichung 4 errechneten Werte daher kleiner als die unter Berücksichtigung der pH-Veränderungen bei Alkalose nach Gleichung 8 errechneten Werte (47).

4.4.1.2.2. Die Mitochondrienmembran ist für NAD nicht frei permeabel. Wie die Abbildung 16 zeigt, wird der Transport von H^+-Ionen aus dem Cytoplasma zu den Elektronen-Transportketten der Mitochondrien durch mindestens zwei definierte Transport-Systeme, das α-Glycerophosphat/Dihydroyacetonphosphat-System und das Acetoacetat/ß-hydoxybutyrat-System vermittelt. Die Abbildung zeigt weiter, daß das Lactat/Pyruvat-System mit den in der Mitochondrienmembran lokalisierten Transportsystemen um die Elektronen des NAD konkurriert. Die damit gegebene Abhängigkeit des Lactat/Pyruvat-Systems von der Geschwindigkeit des H^+-Ionentransportes aus dem Zellwasser in die Mitochondrien erschwert die Bestimmung "normaler",

d.h. allein vom Ausmaß der aeroben Glycolyse abhängiger Lactat- und Pyruvatkonzentrationen (8,39).

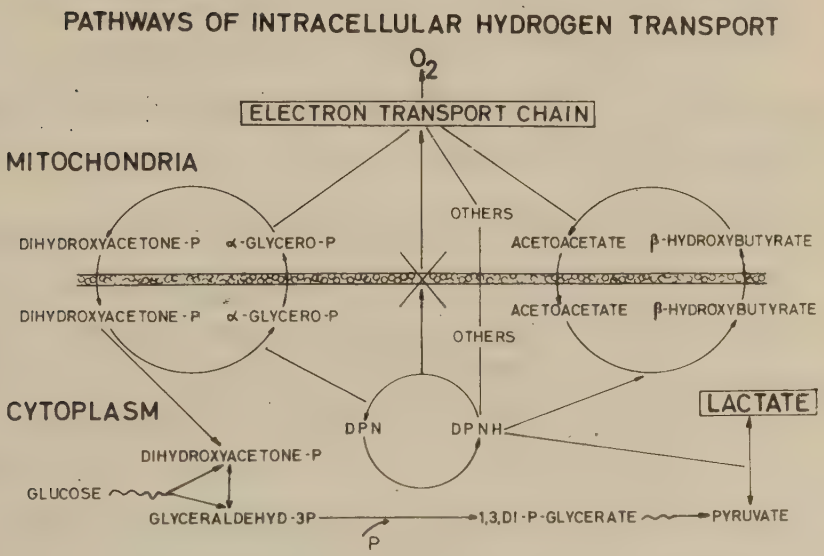

Abb. 16. Intracellulärer H^+-Ionentransport. (Nach 8)

4.4.1.2.3. In den Gleichungen 7 und 8 stehen H_o^+ und H_t^+ für die H^+-Ionenkonzentration im Zellwasser. Sie sind einer direkten Messung nicht zugänglich. An ihrer Stelle dürfen extracelluläre H^+-Ionenkonzentrationen nur eingesetzt werden, wenn sich die Quotienten H_t^+/H_o^+ im cytoplasmatischen und im extracellulären Raum um jeweils den gleichen Betrag ändern. Diese Annahme hat hypothetischen Charakter (30). Die Gültigkeit der HUCKABEE'schen Formulierung für Excess-Lactat erfährt dadurch eine definierte Einschränkung.

4.4.1.2.4. Das oben von der intracellulären H^+-Ionenkonzentration Gesagte gilt in analoger Weise für die intracellulären Lactat- und Pyruvatkonzentrationen. Extracellulär gemessene Lactat- und Pyruvatkonzentrationen können nur dann zur Berechnung des Excess-Lactat nach Gleichung 6 herangezogen werden, wenn das Verhältnis Lactat/Pyruvat beidseits der Zellgrenzen gleich ist. Von GERKEN u. Mitarb. (19) wurde in ihren Untersuchungen an Kaninchenerythrocyten eine erhebliche Abweichung der Lactat/Pyruvat-Quotienten beidseits der Zellgrenze festgestellt. Der L/P-Quotient im Plasma betrug in dieser Untersuchung

38.4, dagegen lag der Quotient in den Erythrocyten bei 15.8. Mit der unterschiedlichen Verteilung von Lactat und Pyruvat in der extra- und intracellulären Flüssigkeit wurde daher von GERKEN u. Mitarb. die Ablehnung des HUCKABEE'schen Excess-Lactat als Index für eine inadäquate Sauerstoffversorgung des Organismus begründet.

4.4. 2. Die Ergebnisse der Serie 5 zeigen, daß langdauernde metabolische Alkalose, hervorgerufen durch Infusion von Natriumbicarbonat, mit einer erheblichen Abnahme der arteriellen Sauerstoffspannung verbunden ist. Die schwere arterielle Hypoxämie während Raumluftbeatmung (Abb. 11) scheint in erster Linie für den progredienten Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration bei metabolischer Alkalose verantwortlich zu sein.

4.4.2. 1. Von HARBAUER (22) wurde gezeigt, daß die Abnahme der arteriellen Sauerstoffspannung während metabolischer Alkalose durch eine Zunahme des pulmonalen Shuntvolumens um bis zu 50 % verursacht wird (37).

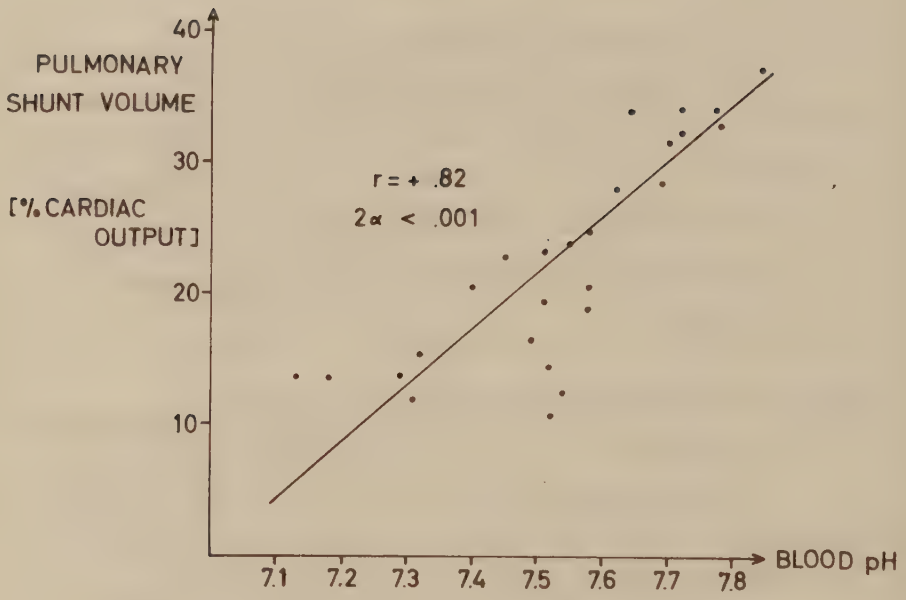

Abb. 17. Einfluß primärer Veränderungen des Blut-pH auf die Größe des pulmonalen Shuntvolumens bei narkotisierten Hunden. Das Shuntvolumen wurde nach der "standard shunt equation" von MICHENFELDER u. Mitarb. (37) berechnet. Mit Erlaubnis des Autors aus (22).

Der in unseren Versuchen bei Beatmung mit 50% (Abb.10) oder reinem Sauerstoff (Abb. 9) gefundene Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration auf Werte um 3.8 bzw. 2.6 mM/l kann sowohl als Ausdruck regionalen

Sauerstoffmangels durch Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve wie auch als Folge einer durch die Verminderung der H^+-Konzentration gesteigerten Glycolyse gedeutet werden.

4.4.2. 2. Eine Analyse bisher veröffentlichter Befunde über die Hyperlactatämie bei metabolischer Alkalose zeigt, daß bei pH-Werten über 7.6 von anderen Autoren (36,46,47) arterielle Lactatkonzentrationen zwischen 1.5 und 2.5 mM/l gefunden wurden. Meßwerte für die arterielle Sauerstoffspannung wurden in diesen Untersuchungen nicht mitgeteilt.

BERRY und SCHEUER (5) fanden in ihren Untersuchungen an maschinell beatmeten Hunden nach einer dreißig Minuten dauernden Bicarbonat-Infusion einen linearen Anstieg der gemischt-venösen Lactatkonzentration, die 90 Minuten nach Absetzen der Infusion einen Wert von 5 mM/l erreichte. Meßwerte für die O_2-Spannung wurden nicht mitgeteilt (Abb. 18).

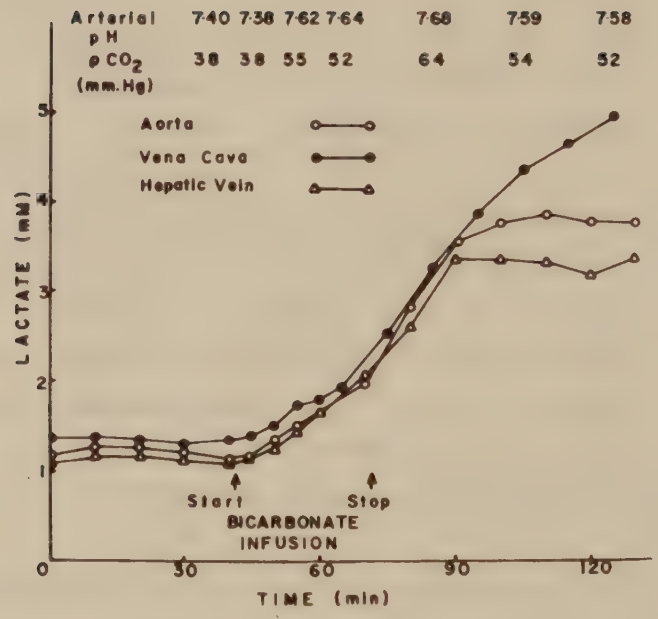

Abb. 18. Wirkung einer Bicarbonat-Infusion auf die Lactatkonzentration im Blut der Aorta, Vv. cava und hepatica maschinell beatmeter Hunde. Aus (5).

4.4. 3. Da in vitro die Erhöhung des pH im Inkubationsmedium zu einer gesteigerten aeroben Glycolyse verschiedener Gewebe führt (20,38), wurde von einigen Autoren der Anstieg der Blut-Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose in vivo als Folge einer gesteigerten aeroben Lactat-Produktion gedeutet (20,50).

4.4.3. 1. ZBOROWSKA-SLUIS und DOSSETOR (50) errechneten aus den von ihnen in v i t r o gefundenen Glycolyseraten von Erythrocyten eine unter vergleichbaren Bedingungen in v i v o stattfindende Lactat-Produktion durch die Erythrocyten von 3 bis 4 mMol Lactat pro Liter Blut und Stunde.

Dagegen fanden MINAKAMI und YOSHIKAWA (38) in vitro bei pH 7.8 eine Lactat-Produktion durch Erythrocyten von 3 µM pro ml Zellen und Stunde; dies entspricht - bei einem angenommenen Hämatokrit von 40 % - einer Bildungsrate von 1.2 mM Lactat pro Liter Blut und Stunde.

Wenn man berücksichtigt, daß das von den Erythrocyten gebildete Lactat sich in einem Flüssigkeitsvolumen von mindestens 30 % des Körpergewichtes - dies entspräche etwa der extracellulären Flüssigkeit - verteilt, ergibt sich aus den angegebenen Glycolyseraten, daß die Lactatproduktion der Erythrocyten nicht wesentlich zum Anstieg der Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose beigetragen haben kann.

4.4.3. 2. Eine Steigerung der Lactat-Bildung in vitro durch Erhöhung des pH im Inkubationsmedium konnten GEVERS und DOWDLE (20) bei Leber- und Skelettmuskelschnitten nachweisen. Die Lactat-Bildung der Leberschnitte stieg in ihren Untersuchungen von 0.2 mM pro 100 g Gewebe und Stunde bei pH 7.4 auf 0.6 mM/100 g.h. bei pH 7.7; die Lactat-Bildung der Skelettmuskelschnitte stieg dagegen von 0.2 mM/100 g.h. auf 6.0 mM/100 g.h. Wie bereits erwähnt, schlossen die Autoren aus ihren Befunden in vitro, daß der Anstieg der Lactatkonzentration bei Alkalose in vivo im wesentlichen durch eine gesteigerte aerobe Glycolyse des Skelettmuskels verursacht werde.

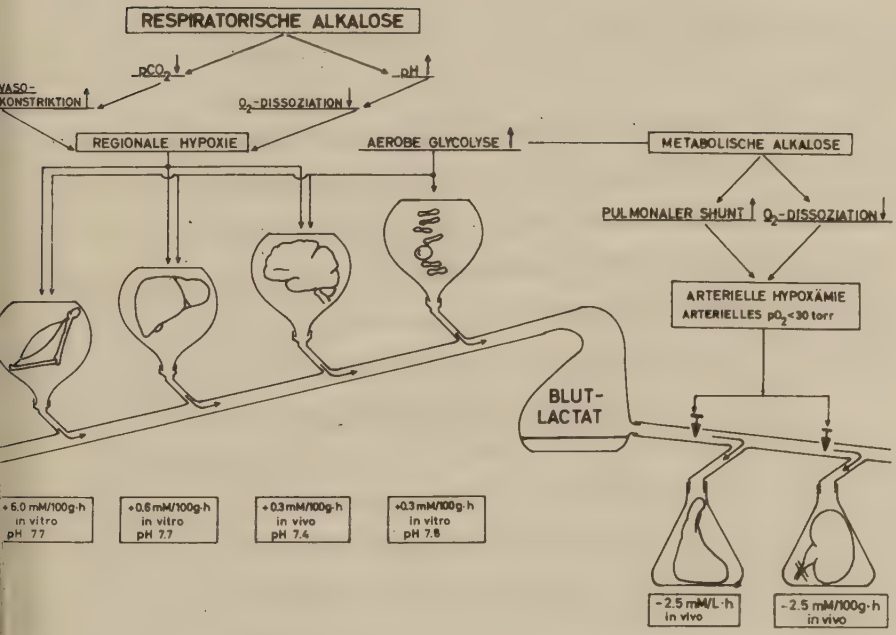

Abb. 19. Die Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose als Resultante aus einer gesteigerten Lactat-Produktion infolge regionaler Hypoxie in Gehirn, Leber und Skelettmuskel sowie gleichzeitiger Lactat-Utilisation durch Herz und Niere. Angegebene Zahlen zur Orientierung über die quantitativen Verhältnisse.

Bei vergleichbarem pH müsste jedoch eine Lactat-Produktion von 6.o mM/loo g·h durch die Skelettmuskulatur in vivo zu einer wesentlich höheren Lactatkonzentration führen, als sie in den bisherigen Untersuchungen beobachtet wurde.

4.5. Auf Grund der von uns erhobenen Befunde und einer kritischen Prüfung der bisher veröffentlichten Untersuchungen halten wir es für wahrscheinlich, daß die begrenzte Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose die Resultante aus einer gesteigerten Lactat-Produktion infolge regionaler Hypoxie in Gehirn, Leber und Skelettmuskel sowie gleichzeitiger Lactat-Utilisation durch Herz und Niere darstellt. In der Abbildung 19 wurde versucht, die Beziehungen zwischen Alkalose und dem Lactatstoffwechsel einzelner Organe schematisch darzustellen (Abb. 19).

4.5. 1. Auf eine gesteigerte Lactat-Produktion in Gehirn, Leber und Skelettmuskel wird aus den Veränderungen der regional-venösen O_2-Spannungen während der Hyperventilation geschlossen; die gemessenen pO_2-Werte machen eine Gewebshypoxie in den genannten Organen sehr wahrscheinlich. Der Anteil einer ge-

steigerten aeroben Glycolyse kann im einzelnen nicht abgeschätzt werden, auf Grund des Ausmaßes der beobachteten venösen Hypoxämie halten wir ihn jedoch für gering.

Die von uns während der Hyperventilation im Blut der V. jugularis gemessenen O_2-Spannungen stimmen mit den unter vergleichbaren Bedingungen von CAIN (10) und von PLUM und POSNER (41) im Blut des Sinus sagittalis gefundenen pO_2-Werten von 25 bzw. 21 torr überein. Von BERRY und SCHEUER (5) wurde während der Hyperventilation eine unseren Befunden entsprechende Abnahme der O_2-Spannung im Lebervenenblut auf 50 % des Ausgangswertes oder niedriger beschrieben.

Aus den in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Veränderungen der arterio-venösen Lactatdifferenzen kann wegen der Unkenntnis der lokalen Perfusion kein quantitativer Schluß auf die Nettoproduktion von Lactat durch die einzelnen Organe gezogen werden. Für eine Abnahme der regionalen Perfusion spricht die Zunahme der arterio-venösen O_2-Sättigungsdifferenz.

4.5. 2. Der begrenzte Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration während respiratorischer Alkalose ist

erklärbar durch gleichzeitige, an die erhöhte Produktion angepasste Lactat-Utilisation in anderen Organen. Als Organe mit unter den Bedingungen der Hyperventilation gesteigerter Lactat-Utilisation kommen in erster Linie Herz und Niere in Betracht.

In der vorliegenden Untersuchung wurden während der Hyperventilation in der V. renalis Sauerstoffspannungen gemessen, die genügend weit über dem für den O_2-Transport in die Zelle erforderlichen Wert von 28 torr lagen. Die Sauerstoffspannung im Coronarsinusblut der Tiere wurde nicht gemessen, doch glauben wir aus den registrierten Elektrokardiogrammen mit genügender Sicherheit auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzmuskels schliessen zu können.

4.5.2. 1. Eine Niere utilisiert unter normalen Bedingungen 0.418 µM Lactat pro Gramm Gewebe und Minute, dies entspricht 2.5 mM Lactat pro 100 g und Stunde; sie deckt damit 50 % ihres Energiebedarfs (43). Nach MERILL (zit. nach 43) steigt die Lactataufnahme durch die Niere bei arteriellen Lactatkonzentrationen über o.5 mM/l proportional zur arteriellen Lactatkonzentration an.

4.5.2. 2. Der Herzmuskel zeigt bei arteriellen Konzentrationen zwischen 0.3 und 2.3 mM/l eine lineare Beziehung zwischen Lactat-Aufnahme und jeweiliger arterieller Lactatkonzentration (Abb.20); die Extraktionsgeschwindigkeit beträgt 2.0 bis 2.5 mM pro Liter Blut und Stunde (11,28,34,42).

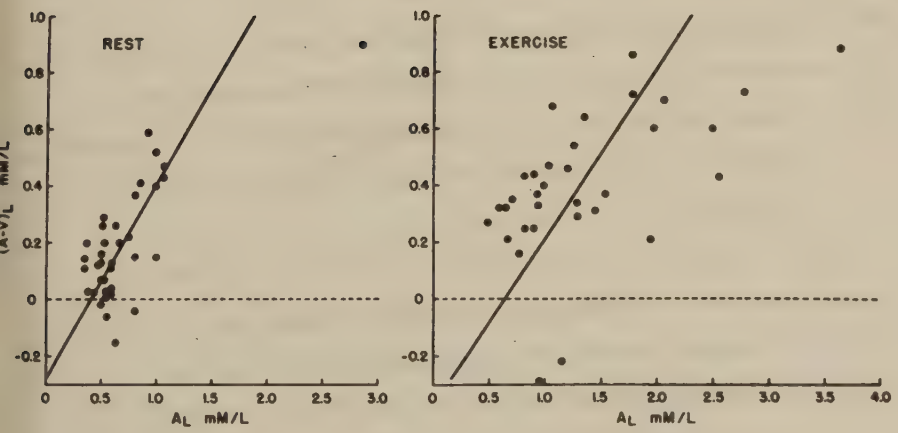

Abb. 20. Beziehung zwischen Lactat-Aufnahme durch den Herzmuskel und jeweiliger arterieller Lactatkonzentration beim Menschen. Nach KRASNOW u. Mitarb. (28)

Nach den Untersuchungen von RÜHL (42) am Starling-Präparat bleibt die Lactat-Aufnahme durch den Herzmuskel auch bei einer arteriellen O_2-Sättigung von 42 % erhalten.

Die von uns gemessene Lactat-Ausscheidung durch die Niere lag bei Werten von 10^{-4} mM Lactat pro Liter Urin und war für die Lactatbilanz zu vernachlässigen.

4.5.3. Nach der dargelegten Auffassung kann eine progrediente Hyperlactatämie nur dann beobachtet werden, wenn auch die Utilisation von Lactat durch Herzmuskel und Niere aufgehoben wird, z.B. bei arteriellen O_2-Spannungen unter 30 torr (Abb. 19).

4.6. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann die Interpretation des Lactat-Anstiegs bei Alkalose als "kompensatorische Hyperlactatämie" (7,14) nicht aufrechterhalten werden.

4.6. 1. Der von uns beobachtete Anstieg der mittleren arteriellen Lactatkonzentration bei respiratorischer Alkalose entsprach 30 % der gleichzeitig beobachteten Abnahme der Bicarbonatkonzentration; GIEBISCH

u. Mitarb. (21) fanden einen Anteil von 34 %, TAKANO (46) errechnete einen Anteil von 42 %. Dieser kompensatorische Effekt der Hyperlactatämie wird jedoch durch die von uns beobachtete gleichzeitige Abnahme des anorganischen Serumphosphates zu 60 bis 100 % aufgehoben. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von AXELROD (3), der bei einer Zunahme der arteriellen Lactatkonzentration um 0.78 mM/l während der Hyperventilation eine gleichzeitige Abnahme des anorganischen Serum-Phosphates um 0.52 mÄq/l beobachtete. Die niedrigen absoluten Konzentrationen sind durch die kurze Dauer der Hyperventilation (20 Minuten) in der Untersuchung von AXELROD bedingt.

4.6.2. Nach den Untersuchungen von ADLER u. Mitarb. am Rattenzwerchfell in vitro (1) hat jede extracelluläre Alkalose unabhängig von der jeweiligen CO_2/HCO_3^- - Konstellation ein vergleichbares Ausmaß von intracellulärer Alkalose zur Folge.

Daraus ergibt sich die Frage, auf welche Weise die Veränderungen des Milchsäure-Stoffwechsels zur Pufferung der intracellulären pH-Veränderungen bei

respiratorischer Alkalose beitragen könnten.

Während respiratorischer Alkalose nimmt der den pH-Wert bestimmende Quotient $(HCO_3^-)/(CO_2)$ infolge der Verminderung der CO_2-Spannung zu. Eine Annäherung an einen normalen $(HCO_3^-)/(CO_2)$-Quotienten kann durch Verminderung der Bicarbonat-Konzentration und/oder Erhöhung der CO_2-Spannung eintreten.

Bei konstant erniedrigtem alveolären pCO_2 kann in der Lactat-produzierenden Zelle durch den vermehrten Anfall von H^+-Ionen infolge gesteigerter Milchsäure-Produktion ein Umsatz:

$$H^+ + HCO_3^- \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

stattfinden und pro Mol Lactat ein Mol CO_2 gebildet werden. Dadurch würde einer weiteren Verminderung der intracellulären CO_2-Spannung entgegengewirkt. Die durch diesen Umsatz erzielte Freisetzung von CO_2 würde allerdings ohne den Austausch von Lactat-Anionen gegen extracelluläre Bicarbonat-Ionen durch die intracelluläre HCO_3^--Konzentration begrenzt. Erst durch eine im Austausch gegen Bicarbonat.Ionen erfolgende Abgabe von Lactat-Anionen an die ECF könnten der Lactat-produzierenden Zelle die zur Bildung von freier Kohlensäure benötigten Bicarbonat-Ionen zur Verfügung gestellt werden.

In Lactat-utilisierenden Zellen werden pro Mol aufgenommenes und oxydiertes Lactat 3 Mol CO_2 freigesetzt.

Zur Oxydation von 1 Mol Lactat wird 1 Mol Wasserstoff-Ion benötigt. Dieses Mol H^+-Ionen könnte aus der Dissoziation von 1 Mol H_2CO_3 gewonnen werden. In der Bilanz würden so pro Mol aufgenommenes und oxydiertes Lactat 2 Mol CO_2 gebildet. Diese CO_2-Produktion würde der hyperventilationsbedingten Verminderung der cellulären CO_2-Spannung entgegenwirken. Darüberhinaus könnte in der Lactat-utilisierenden Zelle ein Umsatz:

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

stattfinden und so die Aufnahme von Lactat-Anionen aus der ECF im Austausch gegen Bicarbonat-Ionen ermöglicht werden.

Durch die Abgabe von Lactat-Anionen an die ECF wird ein Teil der während respiratorischer Alkalose eingetretenen Verminderung der extracellulären Bicarbonat-Konzentration ausgeglichen. Nach PITTS u. Mitarb. (21,44) wird die Verminderung der extracellulären Bicarbonatkonzentration darüberhinaus durch den Eintritt von Natrium und Kalium in die Zelle und den Austritt von Chlorid aus den Erythrocyten kompensiert. Wieweit bei diesen Ionen-Austauschvorgängen Unterschiede zwischen Lactat-produzierenden und Lactat-utilisierenden Zellen bestehen, ist nicht bekannt.

Daß die durch primäre Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes hervorgerufene Austauschvorgänge in verschiedenen Organen mit unterschiedlicher Richtung und Geschwindigkeit verlaufen können ist nach den Untersuchungen von BROWN u. Mitarb. sehr wahrscheinlich (29).

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Frage, welche Veränderungen des Milchsäure-Stoffwechsels zu der seit langem bekannten begrenzten Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose führen und wodurch diese Veränderungen unmittelbar hervorgerufen werden.

5.2. Dazu wird der Einfluß einer langdauernden maschinellen Hyperventilation auf die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen, das Säure-Basen-Gleichgewicht, die Elektrolytkonzentrationen sowie die Sauerstoffspannung und Sauerstoffsättigung im arteriellen und regional-venösen Blut narkotisierter Hunde untersucht. In zwei weiteren Versuchsserien wird die Wirkung simultaner i.v. Infusionen einer Salzsäure- bzw. einer Phosphatpufferlösung auf die durch die maschinelle Hyperventilation hervorgerufenen Veränderungen der genannten Parameter untersucht. Der Anstieg der Blut-Lactatkonzentration während respiratorischer Alkalose wird mit der durch Infusion von Natriumbicarbonat bzw. durch abgestufte arterielle Hypoxämie hervorgerufenen Zunahme der Lactatkonzentration verglichen.

5.3. Es wird festgestellt, daß eine protrahierte respiratorische Alkalose einen begrenzten Anstieg der mittleren arteriellen Lactatkonzentration auf Werte um 3.5 mM/l zur Folge hat. Die Zunahme der Lactatkonzentration entspricht etwa 30 % der während der Hyperventilation eintretenden Abnahme der Bicarbonatkonzentration. Der kompensatorische Effekt des Lactatanstiegs wird jedoch zu 60 bis 100 % durch die gleichzeitige Abnahme des anorganischen Serum-Phosphates aufgehoben. Die parenterale Zufuhr von anorganischem Phosphat hat keinen Einfluß auf das Ausmaß der Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose.

5.4. Unsere Ergebnisse liefern keinen Anhaltspunkt für die Hypothese, daß eine protrahierte respiratorische Alkalose durch den damit verbundenen Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration in eine metabolische Acidose übergehen kann. Ein progredienter Anstieg der arteriellen Lactatkonzentration wird in der vorliegenden Untersuchung nur bei schwerer arterieller Hypoxämie mit O_2-Spannungen unter 30 torr gefunden. Es wird gezeigt, daß während kontrollierter maschineller Wechseldruckbeatmung mit Raumluft eine

arterielle Hypoxämie mit O_2-Spannungen unter 30 torr durch eine langdauernde Infusion von Natriumbicarbonat hervorgerufen werden kann. Als Ursache für die Abnahme der arteriellen Sauerstoffspannung unter der Infusion von Bicarbonat wird eine Zunahme des pulmonalen Shuntvolumens diskutiert.

5.5. Auf Grund der gemessenen Veränderungen der regionalvenösen O_2-Spannungen während der Hyperventilation wird geschlossen, daß regionale Hypoxie in Gehirn, Leber und Skelettmuskulatur die direkte Ursache des Lactatanstiegs bei respiratorischer Alkalose ist. Die regionale Hypoxie in den genannten Organen wird auf lokale Vasokonstriktion infolge verminderter CO_2-Spannung und die Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve bei Alkalose zurückgeführt.

Bei der Diskussion über regionalen Sauerstoffmangel als Ursache der Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose wird eingehende Kritik am HUCKABEE'schen Konzept des "Excess-Lactat" geübt.

5.6. Unter Berücksichtigung aller von uns erhobenen Befunde und der kritischen Prüfung bisher veröffentlichter Untersuchungen anderer Autoren wird ein Konzept entwickelt, welches die begrenzte Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose als Resultante einer infolge regionaler Hypoxie gesteigerten Lactat-Produktion in Gehirn, Leber und Skelettmuskel und gleichzeitiger, an die erhöhte Produktion angepasster Lactat-Utilisation durch Herz und Nieren beschreibt.

Der mögliche Anteil einer gesteigerten aeroben Glycolyse am Ausmaß der Hyperlactatämie bei respiratorischer Alkalose wird diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADLER,S., A.ROY und A.S. RELMAN: Intracellular acid-base regulation. II. The interaction between CO_2 tension and extracellular bicarbonate in the determination of muscle cell pH.
J.Clin.Invest. 44,21 (1965)

2. ANREP,G.V. und R.K. CANNON: The concentration of lactic acid in the blood in experimental alkalaemia and acidaemia.
J.Physiol. 58, 244 (1924)

3. AXELROD, D.R.: Organic acids and calcium in hyperventilation.
J. Appl. Physiol. 16, 709 (1961)

4. BALKE,B., J.P. ELLIS jr und J.G. WELLS: Adaptive responses to hyperventilation.
J. Appl. Physiol. 12, 269 (1958)

5. BERRY,M.N. und J. SCHEUER: Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock.
Metabolism 16, 537 (1967)

6. BOCK,A.V., D.B.DILL und H.T.EDWARDS: Lactic acid in the blood of resting man.
J.Clin.Invest. 11, 775 (1932)

7. BOUCOT, N.B., G.A. LUMB, R.F. MAHLER und S.W. STANBURY: The extrarenal buffering of acute respiratory alkalosis.
J.Physiol. 132, 63 P (1956)

8. BOXER, G.E. und Th.M. DEVLIN: Pathways of intracellular hydrogen transport.
Science 134, 1495 (1961)

9. BROWN,E.B.jr: Physiological effects of hyperventilation.
Physiol.Rev. 33, 445 (1953)

10. CAIN,S.: Cerebral excess lactate production during hyperventilation of anaesthetized dogs.
USAF Sc. Aerosp. Med. 62, 109 (1962)

11. CAVERT,H.M. und J.A. JOHNSON: Metabolism of isotopic lactate by the isolated dog heart.
Am.J.Physiol. 184, 575 (1956)

12. EICHENHOLZ, A., R.O. MULHAUSEN, W.E. ANDERSON und F.M. McDONALD: Primary hypocapnia: a cause of metabolic acidosis.
J. Appl. Physiol. 17, 283 (1962)

13. ELDRIDGE,F. und J. SALZER: Effect of respiratory alkalosis on blood lactat and pyruvate in humans.
J. Appl. Physiol. 22, 461 (1967)

14. ELLISON,R.G., J.C. McPHERSON, R. PARRISH und L.T.ELLISON: Hypoxia, respiratory alkalosis and acidosis in development of metabolic acidosis.
Clin.Res. 13, 74 (1965)

15. ERBSLÖH,F., P. KLÄRNER und A. BERNSMEIER: Die Milchsäureabgabe des menschlichen Gehirns.
Pflüg.Arch. 268, 120 (1958)

16. FENN, W.O., H. RAHN, A.B. OTIS und L.E. CHADWICK: Physiologic observations on hyperventilation at altitude with intermittend pressure breathing by the pneumolator.
J. Appl. Physiol. 1, 773 (1949)

17. FIELD,M., J.B. BLOCK, R. LEVIN und D.P. RALL: Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neplastic proliferative disorders.
Amer. J. Med. 40, 258 (1966)

18. FRANKEL,R.M.: Blood lactate and pyruvate and evidence for hypocapnic lactic acidosis in the chicken.
Proc.Soc.Exp. Biol. Med. 119, 261 (1965)

19. GERCKEN,G., P.v.WICHERT und W.ISSELHARD: ATP/ADP- und Lactat/Pyruvat-Quotienten bei aerober und anaerober Glycolyse in Kaninchenerythrocyten.
Biochem. Zeitschr. 339, 362 (1964)

20. GEVERS,W. und E. DOWDLE: The effect of pH on glycolysis in vitro.
Clin. Sci. 25, 343 (1963)

21. GIEBISCH, G., L. BERGER und R.F. PITTS: The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin.
J. Clin. Invest. 34, 231 (1955)

22. HARBAUER,G.: Einfluß der H^+-Ionenkonzentration des Blutes auf den art. O_2-Gehalt bei kontrollierter Beatmung. Habil.Schrift, Homburg 1968

23. HARRIS,P., T.BAILEY, M.BATEMAN, M.G.FITZGERALD, J.GLOSTER, E.A.HARRIS und K.W.DONALD: Lactate, pyruvate, glucose and free fatty acid in mixed venous and arterial blood.
J.Appl. Physiol. 18, 933 (1963)

24. HUCKABEE,W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolis. I. Effects of infusions of pyruvate or glucose and of hyperventilation.
J.Clin.Invest. 37, 244 (1958)

25. HUCKABEE,W.E.: Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactataemia in hospitalized patients.
Amer. J. Med. 30, 833 (1961)

26. HUCKABEE,W.E.: Abnormal resting blood lactate. II.Lactic acidosis. Amer.J.Med. 30, 840 (1961)

27. KEUSKAMP,D.H.G.: Hyperventilation und Gehirnhypoxie. Betrachtungen zur Sauerstoffdissoziation.
Anaesthesist 14, 204 (1965)

28. KRASNOW,N., W.A.NEILL, J.V.MESSER und R.GORLIN: Myocardial lactate and pyruvate metabolism.
J.Clin. Invest. 41, 2075 (1962)

29. LADE,R.I. und E.B.BROWN jr: Movement of potassium between muscle and blood in reponse to respiratory acidosis.

Am.J.Physiol. 204, 761 (1963)

30. LEPPLA,W., H.KUMPOSCHT und H.E.KELLER: Untersuchungen zur Biochemie und Klinik der Milchsäureacidose. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 70, 446 (1964)

31. LEPPLA,W., G.KUMPOSCHT, G.A.JUTZLER und H.E.KELLER: Irreversible Milchsäure-Acidose bei akuter Lebernekrose. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 73, 259 (1967)

32. LEPPLA,W., H.MANNEBACH und G.HARBAUER: Experimentelle Untersuchungen zur Hyperlactatämie bei protrahierter respiratorischer Alkalose: Nachweis und Bedeutung von hypokapnisch bedingter regionaler Hypoxie. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 74,214 (1968)

33. LEUSEN, I. und G. DEMEESTER: Lactate and pyruvate in the brain of rats during hyperventilation. Arch. internat. Physiol. Bioch. 74, 25 (1966)

34. LINDENEGG,K., K. MELLEMGAARD, J. FABRICIUS und F. LUNDQUIST: Myocardial utilisation of acetate, lactate and free fatty acids after ingestion of ethanol. Clin. Sci. 27, 427 (1964)

35. LOWENSTEIN,E. und L.I.JAROFF: Lactate-pyruvate ratios in surgically produced chronic hypoexima in dogs. Amer. J. Physiol. 210, 69 (1966)

36. McLEOD, J.J.R. und D.H. HOOVER: Studies in experimental glycosuria. II. Lactic acid production in the blood following the injection of alkaline solutions of dextrose or of alkaline solutions alone.

Amer. J. Physiol. 42, 460 (1917)

37. MICHENFELDER,J.D., W.S. FOWLER und R.A. THEYE: CO_2-levels and pulmonary shunting in anaestetized man. J. Appl. Physiol. 21, 1471 (1966)

38. MINAKAMI,SH. und H. YOSHIKAWA: Studies on erythrocyte glycolysis. III. The effects of active cation transport, pH and inorganic phosphate concentration on erythrocyte glycolysis. J.Biochem. 59, 145 (1966)

39. OLSON,R.E.: "Excess-Lactate" and anaerobiosis. Ann.Int.Med. 59, 960 (1963)

40. PAPADOPOULOS,C.N. und A.S. KEATS: Metabolic acidosis of hyperventilation produced by controlled respiration. Anaethesiology 20, 156 (1959)

41. PLUM,F. und J.B.POSNER: Blood and cerebrospinal fluid lactate during hyperventilation. Amer. J. Physiol. 212, 864 (1967)

42. RÜHL,A.: Über die Bedeutung der Milchsäure für den Herzstoffwechsel. Klin. Wschr. 13, 1529 (1934)

43. SÖLING,H.D. und L. SCHMIDT: Vergleichende Untersuchungen des O_2-Verbrauchs und der Bearbeitung von Glucose, Milchsäure und Brenztraubensäure im Stoffwechsel der Hundeniere. Arch. exp. Path. Pharmak. 240, 140 (1960)

44. SWAN,R.C., D.R.AXELROD, M.SEIP und R.F.PITTS: Distribution of sodiumbicarbonate infused into nephrectomized dogs.
J.Clin.Invest. 34, 1795 (1955)

45. SYKES,M.K. und P.M.COOKE: The effect of hyperventilation on "excess-lactate" production during anaethesia.
Brit.J.Anaethesia 37, 372 (1965

46. TAKANO,N.: Blood lactate accumulation and its causative factors during passive hyperventilation in dogs.
Jap. J. Physiol. 16, 481 (1966)

47. TOBIN,R.B.: In vivo influences of hydrogen ions on lactate and pyruvate of blood.
Amer. J. Physiol. 2o7, 6o1 (1964)

48. UI,M.: Blockage of epinephrine induced hyperglycemia during exposure to stimulated altitudes.
Amer. J. Physiol. 2o9, 353 (1965)

49. VAERENBERG,P.J.J. van, G. DEMEESTER und I. LEUSEN: Lactic acid in cerebrospinal fluid during hyperventilation.
Arch. intern.Physiol. Bioch. 73, 738 (1965)

50. ZBOROWSKA-SLUIS, D.T. und J.B. DOSSETOR: Hyperlactatemia of hyperventilation.
J. Appl. Physiol. 22, 746 (1967)

Verzeichnis der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Abkürzungen

AMV	Atemminutenvolumen
M	Mittelwert
NAD	Nikotinsäureamidadenindinukleotid
NADH	reduziertes Nikotinsäureamidadenindinukleotid
O_2SAT	Sauerstoff-Sättigung
P_i	anorganisches Phosphat
pCO_2	Kohlensäure-Spannung
pO_2	Sauerstoff-Spannung
p_aO_2	arterielle Sauerstoff-Spannung
p_vO_2	venöse Sauerstoff-Spannung
PPB	positive Druckbeatmung (positive pressure breathing)
SD	Standard-Abweichung (Standard Deviation)
S_aO_2	arterielle Sauerstoff-Sättigung
S_vO_2	venöse Sauerstoff-Sättigung

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. W. LEPPLA, danke ich für die Stellung des Themas dieser Arbeit und die mir im Verlauf der Untersuchungen unter großem persönlichem Zeitaufwand von seiner Seite zugekommene Anleitung zu selbständigem wissenschaftlichem Arbeiten.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. HARBAUER, Leiter der Abteilung für experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik, bin ich zu Dank verpflichtet für die Schaffung optimaler experimenteller Voraussetzungen, ohne die die Durchführung der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

Den Damen und Herren des Laboratoriums der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik danke ich für die bereitwillige Hilfe bei der Durchführung der umfangreichen Analysen.

LEBENSLAUF

Am 24. Juni 1944 wurde ich als Sohn des Bergmanns Hermann Mannebach und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Weber in Quierschied/Saar geboren.

Von 1950 bis 1957 besuchte ich die katholische Volksschule in Ensdorf/Saar.

Von 1957 bis 1963 besuchte ich das staatliche Aufbaugymnasium in Lebach/Saar.

Nach bestandener Reifeprüfung war ich vom Sommersemester 1963 bis zum Sommersemester 1969 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes immatrikuliert.
Am 14. Juli 1969 habe ich die ärztliche Prüfung bestanden.
Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am St.Josefs-Krankenhaus in Dudweiler/Saar beschäftigt.